FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N° 812

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mireille NATHANSON, née MESCHARES

Le 17 Septembre 1939 à TALENCE (Gironde).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ASSOCIATION, CHEZ DEUX FRERES D'UNE HYPERPLASIE LIPOMATEUSE CONGENITALE DU PANCREAS EXOCRINE ET D'UNE DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE.

Président : Mr. J. LEFEBVRE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mireille NATHANSON, née MESCHARES

Le 17 Septembre 1939 à TALENCE (Gironde).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ASSOCIATION, CHEZ DEUX FRERES D'UNE HYPERPLASIE LIPOMATEUSE CONGENITALE DU PANCREAS EXOCRINE ET D'UNE DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE.

Président : Mr. J. LEFEBVRE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Builiard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Leiong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BCUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Ci.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)

Pathologie chirurgicale . . . . . LAURENCE (G.)
— — . . . . . KUSS (R.)
— — . . . . . N...
à titre personnel . . . . . RAMADIER (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . MORIN (P.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) . . . . . DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
à titre personnel . . . . . BRÉHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
- Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-L.)
- — . . . . . BAUMANN (J.)
- Cochin . . . . . LÉGER (L.)
- Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
- Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
- Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
- Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . ROUX (M.)

Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . . . . . POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis) . . . . . DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . . MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch) . . . . . PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon) . . . . . CAUCHOIX (J.)

Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) . . . . . JUDET (R.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . . FÈVRE (M.)
à titre personnel . . . . . CHIGOT (P.-L.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . . DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . . . . MATHEY (J.)
à titre personnel . . . . . GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)

Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)

Clinique obstétricale (Baudelocque) . . . . . LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine) . . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . VARANGOT (J.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
à titre personnel . . . . . LEBEAU (J.)

Clinique ophtalmologique (Cochin) . . . . . BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu) . . . . . OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière) . . . . . CERNEA (P.)

Clinique urologique (Cochin) . . . . . ABOULKER (P.)
— — (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552221_0003

A mes Parents,

A mon Frère.

A mon Mari,

A mes Enfants.

A ma Famille,

A ma Marraine,

A tous mes Amis.

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. LEFEBVRE

Il m'a enseigné la radiologie pédiatrique.

Qu'il soit remercié de l'accueil que j'ai trouvé auprès de lui et dans son Service.

A Monsieur le Docteur KAPLAN

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude.

A Mademoiselle le Docteur GRUMBACH

Elle a guidé mes débuts en pédiatrie, et m'a aidée tout au long de ce travail.

Qu'elle trouve ici le témoignage de mes profonds et sincères remerciements.

A mes Maîtres pendant l'Externat des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur J.HUGUIER

Monsieur le Professeur R.WORMS

Monsieur le Docteur M.KAPLAN

Monsieur le Docteur N.PERON

Monsieur le Docteur R.MASPETIOL

Monsieur le Professeur M.CACHIN

A mes Maîtres pendant l'Internat des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur S.LEWI

Monsieur le Professeur A.GROSSIORD

Monsieur le Professeur Agrégé P.SERINGE

Monsieur le Professeur J.LEFEBVRE

Monsieur le Docteur M.KAPLAN

Monsieur le Docteur C.BACH

Monsieur le Professeur P.MOLLARET

Monsieur le Professeur Agrégé R.MALLET

A Monsieur le Professeur Agrégé J.CANIVET

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

SOMMAIRE

I - Généralités

II - Nos observations

III - Etude comparée des deux observations

IV - L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine. Etude des cas décrits dans la littérature et comparaison avec nos deux cas.

I - Le syndrome digestif

II - Les syndromes associés.

V - Le syndrome de dystrophie thoracique asphyxiante. Etude du syndrome et comparaison de nos cas avec ceux décrits dans la littérature.

I - Description du syndrome. Formes cliniques, évolution et traitement.

II - Anatomie pathologique de la dystrophie thoracique asphyxiante.

III - Problème nosologique.

IV - Rapports entre la dystrophie thoracique asphyxiante et le syndrome digestif de diarrhée chronique.

VI - Conclusions.

VII - Bibliographie

I - De la lipomatose pancréatique.

II - De la dystrophie thoracique asphyxiante.

Nous avons observé chez deux frères l'association non encore décrite de deux syndromes rares :

- l'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine
- et la dystrophie thoracique asphyxiante.

A l'occasion de cette observation familiale, nous étudierons successivement :

- la maladie pancréatique
  - . sa place parmi les autres affections pancréatiques de l'enfant
  - . ses manifestations digestives
  - . ses signes extra-digestifs, et, en particulier osseux.
- la dystrophie squelettique
  - . ses signes cliniques et radiologiques sont maintenant bien connus.
  - . mais ses signes anatomo-pathologiques et sa place nosologique prêtent encore à discussion.
- Nous étudierons enfin la signification du double syndrome que nous avons observé.

I° - GENERALITES

I - Insuffisance du pancréas exocrine chez l'enfant.

Les causes des insuffisances pancréatiques de l'enfant sont peu nombreuses et de fréquence très inégale.

A - La mieux connue, car la moins rarement rencontrée, est la mucoviscidose, ou fibrose kystique du pancréas.

1) Sa fréquence a été estimée varier, selon les auteurs, de 1 pour 1.000 à 1 pour 10.000.

2) Son tableau clinique le plus classique associe un syndrome digestif, fait essentiellement de diarrhée grasse et fétide, et un syndrome respiratoire, fait d'épisodes infectieux récidivants, souvent pseudocoqueluchoïdes.

3) La teneur élevée de la sueur en électrolytes est la stigmate biologique indispensable au diagnostic : chez un sujet normal, la concentration de la sueur en chlorures ne dépasse pas 60 mEq par litre, et est généralement très inférieure à ce chiffre, chez les sujets atteints de mucoviscidoses, elle est supérieure à 60 mEq par litre, dépassant souvent 100 mEq par litre.

4) Anatomiquement, la maladie consiste en une altération étendue des glandes muqueuses de l'ensemble de l'organisme, touchant plus particulièrement le pancréas. L'étude de celui-ci montre une dilatation des acini et des canaux, distendus par une sécrétion épaissie qui, ne s'écoulant pas, équivaut à une suppression de la fonction exocrine du pancréas.
Lorsque cette fonction disparaît, le tissu acineux atrophié est remplacé progressivement par du tissu conjonctif; l'aboutissement est une fibrose de l'ensemble de la glande.

5) Le pronostic de cette affection, qui se transmet comme un caractère mendélien récessif, est grave: la plupart des enfants meurent au cours des premières années de la vie du fait des complications pulmonaires.

On connaît cependant maintenant des formes à évolution prolongée : KESSELER dans sa thèse (1965) recense 120 cas dont l'évolution est supérieure à 8 ans.

6) La mucoviscidose représente donc la cause la plus fréquente d'insuffisance pancréatique exocrine de l'enfant.

B - Les pancréatites chroniques sont exceptionnelles à cet âge.

1) La nécrose hémorragique du pancréas dans les cas où elle guérit, pourrait évoluer ultérieurement sur le mode chronique.

2) Les pancréatites des maladies infectieuses sont en principe des pancréatites aiguës.

3) L'intérêt de ce groupe est surtout constitué en fait par l'existence de pancréatites interstitielles primitives (étudiées par NEZELOF, qui en collige 11 cas).
L'évolution, prolongée et récidivante, aboutit souvent à la mort.

L'étude anatomique du pancréas montre l'existence d'une infiltration fibro-inflammatoire diffuse, et la présence d'une substance d'aspect mucoïde dans les canaux excréteurs dilatés.

C - L'attention a été plus récemment attirée par une autre cause d'insuffisance pancréatique de l'enfant : l'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine.

1) Cette affection est caractérisée par un syndrome digestif globalement analogue à celui de la fibrose kystique du pancréas; mais il ne s'accompagne pas du syndrome respiratoire si caractéristique, et surtout la teneur de la sueur en électrolytes est normale.

2) Avant que la maladie ne soit individualisée, des cas isolés de pancréas lipomateux avaient été observés lors d'autopsies de malades morts d'affections diverses, souvent de nature infectieuse.

AUTEUR	ANNEE	SEXE	CAS FAMIL.x	STEATORRHEE	ANOMALIES SANGUINES	ANOMALIES OSSEUSES	SENSIBILITE AUX INFECTIONS	FIBROSE MYOCARDIQUE	RETARD MENTAL	AUTRES ANOMALIES	CAUSE DU DECES	DIMINUTn des ENZYMES aux TUBAGES	BIOPSIE du PANCREAS	Vérification de la LIPOMATOSE du PANCREAS à l'AUTOPSIE
OPIE	1910	♂	−	−	−	−	+	−	−	CIRRHOSE	SEPTICEMIE	−	−	+
ROSSLE	1921	♂	−	+		−	+	−	−	CIRRHOSE	SEPTICEMIE	−	−	+
CLARKE	1924	♂	−	+	−	−	+	−	−	STEATOSE HEPAT.	INFECTION	−	−	+
GROSS	1926	♂	−	+	−	−	+	−	−	−	PNEUMONIE	−	−	+
HANTELMANN	1931	♂	−	−	−	−	−	−	−	PERITONITE ?	HODGKIN	−	−	+
SIWE	1932		−	+	−	RACHITISME	−	−	−	CIRRHOSE	BRONCHITE	−	−	+
DAVIE	1938	♀	−	−	−	−	+	−	+	STEATOSE HEPAT	BRONCHO-PNEUMONIE	−	−	+
WISSLER I	1945	♂	−	+	−	−	+	+	−	CIRRHOSE	PNEUMOPATHIE	−	−	+
II	1945	♀	−	+	−	−	+	−	−	STEATOSE HEPAT	BRONCHO-PNEUMONIE	−	−	+
NEZELOFF	1948	♀	−	+	−	−	+	−	−	CIRRHOSE BILIAIRE	INFECTION PULMONAIRE	−	−	+
HYER	1949	♂	−	+	−	−	+	−	−	−	FAUSSE ROUTE ALIMENTAIRE	−	−	+
BODIAN I	1952	♀	−	+	ANEMIE	−	−	−	−	OEDEME	ENTERITE	−	−	+
II	1952	♂	−	+	−	−	+	−	+	−	BRONCHO-PNEUMONIE	−	−	+
LUMB I	1952	♀	+	+	ANEMIE	−	+	−	−	−	ANURIE	−	−	+
II	1952	♂	+	−	−	−	−	−	−	IMPERFORATION ANALE	APRES COLOSTOMIE	−	−	+
FREUDENBERG I	1954	♂	?	+	−	−	−	−	−	PREDIABETE PROLAPSUS RECTAL	−	−	−	?
II	1954	♀	?	+	−	−	−	−	−	PREDIABETE PROLAPSUS RECTAL	−	−	−	?
III	1954	♂	?	+	−	−	−	−	−	PREDIABETE Douleurs abdom.s	−	−	−	?
SEIFERT	1956	♀	−	+	−	−	−	+	−	STEATOSE HEPAT. XEROPHTALMIE	ASYSTOLIC	−	−	+
NEZELOFF I	1961	♂	−	+	ANEMIE LEUCEMIE	−	−	−	−	−	LEUCEMIE	+	−	+
II	1961	♂	−	+	ANEMIE	RACHITISME	−	+	−	−	DECOMPENSATION CARDIAQUE	−	−	+
WAGNER	1962	♂	−	+	PANCYTOPENIE	−	+	−	−	−	−	−	−	−
SCHWACHMAN I	1963	♀	−	+	PANCYTOPENIE	−	−	−	−	ECZEMA GALACTOSURIE	−	+	−	−
II	1963	♂	−	+	NEUTROPENIE	−	−	−	−	−	−	+	−	−
III	1963	♂	+	+	NEUTROPENIE	−	−	−	−	Galactosurie. Metaplasie adénocytes Fibrose et stéatose hépat.		+	LIPOMATOSE	−
IV	1963	♀	+	−	NEUTROPENIE	−	+	−	−	GALACTOSURIE	−	+	−	−
V	1963	♂	+	+	NEUTROPENIE THROMBOPENIE	−	+	−	−	GALACTOSURIE ECZEMA	−	+	−	−
VI	1963	♀	−	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	GALACTOSURIE	−	+	−	−
BODIAN I	1964	♂	−	+	PANCYTOPENIE	−	+	−	−	SYNDACTILIE	−	+	LIPOMATOSE	−
II	1964	♂	−	+	ANEMIE NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	+	LIPOMATOSE	−
MOZZICONACCI	1966	♂	−	+	ANEMIE NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	+	LIPOMATOSE PAS de CELLULES A	−
BURKE I	1967	♀	−	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	+	−	−
II	1967	♀	+	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	+	−	−
III	1967	♀	+	+	NEUTROPENIE	IRREGULARITES de l'extrémité antérieure des COTES	+	−	−	−	−	+	−	−
IV	1967	♂	+	+	NEUTROPENIE	−	−	−	−	−	−	+	−	−
V	1967	♂	−	+	NEUTROPENIE THROMBOPENIE	DYSOSTOSE METAPHYSAIRE	+	−	−	−	−	+	LIPOMATOSE	−
VI	1967	♂	−	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	ERREUR DE DIAGNOSTIC			0
VII	1967	♂	−	+	NEUTROPENIE ANEMIE	−	+	−	−	−	−	+	−	−
VIII	1967	♀	−	+	PANCYTOPENIE	−	−	−	+	−	−	+	−	−
IX	1967	♂	−	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	+	−	−
X	1967	♀	−	+	NEUTROPENIE	−	+	−	−	MICROCEPHALIE	PNEUMOPATHIE	+	−	−
XI	1967	♀	−	+	NEUTROPENIE	IRREGULARITES de l'extrémité antérieure des COTES	+	−	−	−	−	+	−	−
JEUNE	1967	♀	−	+	PANCYTOPENIE HG Alcalose ↗	OSTEOPOROSE	+	−	+	−	−	+	−	−
HAVLIKOVA I	1967	♀	+	+	−	THORAX ETROIT	−	TESTS HEPAT. ANORMS DEFICIT RESPIRATOIRE CHRONIQUE GLYCOSURIE	−	+	−	+	−	−
II	1967	♂	+	+	−	THORAX ETROIT	−	IDEM	−	+	−	+	−	−
LAUNIALA VI cas	1967	?	+ dans 2 cas	+	6 NEUTROPENIES 4 ANEMIES 3 THROMBOPENIES	−	+ dans 4 CAS	−	−	−	4 { PNEUMONIE CARDITE SEPTICEMIE PNEUMOC	+ dans 3 CAS	−	+ dans 4 CAS
MÖLLER I	1967	♂	+	+	NEUTROPENIE THROMBOPENIE	−	+	−	−	−	−	↘ TRYPSINE	−	−
II	1967	♀	+	?	NEUTROPENIE	−	+	−	+	−	−	TRYPSINE NORMALE	−	−
(?) III	1967	♀	−	?	NEUTROPENIE	−	+	−	−	−	−	−	−	−
GIEDION I	1968	♂	+	+	−	DYSOSTOSE METAPHAIRE	?	−	−	DIABETE SUCRE	−	+	−	−
II	1968	♀	+	+	−	DYSOSTOSE METAPHAIRE	?	−	−	DIABETE SUCRE LATENT	−	+	−	−
III	1968	♂	−	+	−	DYSOSTOSE METAPHAIRE	?	−	−	−	−	?	−	−
HOOFT	1968	♀	−	+	−	−	+	−	+	ECZEMA - CHEVEUX clairsemés - PEAU sèche - RHAGADES	−	+	−	−
ST. MARTIN	1968	♂	−	+	ANEMIE NEUTROPENIE THROMBOPENIE	" DYSPLASIE SPONDYLO EPI METAPHAIRE "	−	−	−	TROUBLE du METABOLISME de l'HISTIDINE	−	+	−	−
SACREZ I	1969	♂	+	?	−	−	−	+	−	−	BRONCHO-PNEUMONIE	−	−	+
II	1969	♂	+	+	ANEMIE	−	−	−	−	−		+	−	−

TABLEAU I - HYPOPLASIE LIPOMATEUSE CONGENITALE DU PANCREAS EXOCRINE

CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

Le premier cas a été publié par OPIE en 1910, et concerne un garçon de 12 ans, mort de septicémie.

La première description de la maladie est dûe à BODIAN, qui en 1952, en observe deux cas.

3) SCHWACHMAN, en 1963, décrit 6 nouveaux cas, et isole un syndrome à la fois pancréatique et hématologique, associant l'insuffisance du pancréas exocrine à l'hypoplasie variable des 3 lignées sanguines.

Ce nouveau syndrome est reconnu par la suite par plusieurs auteurs (BODIAN, en 1964; MOZZICONACCI en 1966).

4) En 1967, BURKE, COLEBATCH, ANDERSON et SIMONS colligent 11 observations associant une insuffisance du pancréas exocrine et des troubles hématologiques, et notent que ces signes s'accompagnent dans certains cas d'autres manifestations pathologiques, en particulier osseuses.

5) Au total, nous avons colligé 61 cas d'hypoplasie du pancréas exocrine. Les principales caractéristiques sont réunies dans le tableau I.

II - NOS OBSERVATIONS

Les deux observations qui font l'objet de cette thèse s'apparentent aux syndromes décrits par BODIAN, SCHWACHMAN, et ANDERSON, sans se confondre avec eux.

Il s'agit de deux frères, non jumeaux, chez qui s'observe l'association de deux syndromes :

- une hypoplasie du pancréas exocrine, affection familiale et probablement récessive, qui chez nos 2 malades ne s'est pas accompagnée de manifestations hématologiques.

- une dystrophie thoracique asphyxiante, maladie également familiale, et de transmission sans doute récessive.

Cette dystrophie existait chez les 2 enfants à des degrés inégaux, mais elle était bien différente en tous cas des anomalies cartilagineuses mineures décrites jusqu'à présent dans quelques observations d'hypoplasie pancréatique congénitale, (cas de BURKE, COLEBATCH et ANDERSON; de SAINT-MARTIN.)

Après avoir rapporté ces 2 observations nous les comparerons d'abord entre elles, puis avec celles de la littérature avec lesquelles elles ont le plus d'analogies.
Nous envisagerons ensuite les principaux points qui pourraient éventuellement en faire une entité originale.

IIº - NOS OBSERVATIONS

I - Franck T. est l'aîné des deux enfants.

A - Son histoire a été troublée dès les premiers temps de l'existence par un double syndrome : digestif et respiratoire.

1) Après une grossesse marquée par des métrorragies au 2ème, 3ème mois, nécessitant un traitement hormonal, l'accouchement (le 18-12-63) se déroule normalement, à terme, le poids de l'enfant à la naissance est de 2,950 kg.

2) L'évacuation du méconium est très lente : elle dure 8 jours. Il n'y a cependant pas de signes qui fassent craindre un iléus méconial.

3) Dès le premier mois, les parents s'inquiètent d'une dyspnée permanente, alors baptisée " asthme". L'enfant, alimenté au Lémiel, puis au lait de vache, a bon appétit; cependant sa prise pondérale est insuffisante, ses selles sont fétides, l'abdomen est météorisé.

B - Antécédents

1) Du côté maternel :

a) la mère est bien portante, mais dit présenter une "intolérance" au lait, dont l'ingestion provoquerait chez elle des malaises, sans troubles digestifs cependant.

Elle a eu en 1962 un avortement spontané, alors qu'elle était enceinte de 3 mois.

Elle n'a pas d'antécédents pathologiques pulmonaires, sinon deux pneumopathies banales à l'âge de 6 ans.

b) La grand-mère est bien portante, mais a souvent des selles molles. Elle a eu un avortement spontané. Elle a 5 filles, dont l'une a souvent la diarrhée.

c) Le grand-père n'a pas d'antécédents pathologiques importants.

2) Il n'y a rien de notable du côté paternel.

C - La première hospitalisation a lieu à la Roche-sur-Yon, dans le Service du Docteur JARRIAU, au 3ème mois (1).

1) Elle est motivée par une otite et une pneumopathie, qui guérissent sous antibiothérapie intra-veineuse.

On note dès ce moment une hypotrophie nette : l'enfant pèse 4,350 kg à l'âge de 3 mois et 10 jours.

Il existe de plus un "contraste frappant entre le volume de l'abdomen et le thorax étroit et décharné". Il n'y a aucun signe clinique de rachitisme.

2) Les examens de laboratoire a) démontrent l'insuffisance pancréatique :

- A l'examen des selles, il existe une importante stéatorrhée (nous n'en connaissons pas le chiffre exact); elle est faite essentiellement de graisses neutres.

- Trois études de l'activité trypsique ont montré l'absence totale de digestion de la gélatine.

- Une épreuve d'iodurie provoquée au lipiodol n'a été suivie d'aucune élimination urinaire d'iode.

b) Ces examens font soupçonner une fibrose kystique du pancréas. Mais les tests de la sueur ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer cette hypothèse : ils donnent en effet des chiffres d'électrolytes supérieurs à la normale, mais pas franchement pathologiques, puisque l'élimination de chlore dans la sueur, étudiée par 2 examens fait à 10 jours d'intervalle en dehors de toute déshydratation est de 53, puis 88 mEq par litre.

---

(1) Nous remercions le Dr. JARRIAU de nous avoir aimablement communiqué le dossier d'hospitalisation de l'enfant.

Nous ignorons dans quelles conditions techniques ces tests ont été réalisés; de plus, comme l'ont fait remarquer POLONOVSKI et COLIN, les chiffres des électrolytes dans la sueur, chez les enfants hypothrepsiques, sont souvent supérieurs à la normale. "On peut même trouver chez ces enfants des résultats à la frontière des taux pathologiques qu'ils atteignent parfois".

c) Excepté une anémie modérée (3.860.000 hématies par mm3 avec 10,50 g d'hémoglobine), aucune autre anomalie n'a été décelée à cette époque par les examens de laboratoire :

La glycémie était normale.
La protidémie à 62 g/litre.
La lipémie à 8,54 g/l.
L'urée à 0,40 g/l.

L'électrophorèse des protides, les tests hépatiques, la coproculture et l'examen cyto-bactériologique des urines étaient normaux.

3) Les radios du thorax (voir la radio n° 1) ne montrent pas de signes de rachitisme, et font dès ce moment, évoquer une dystrophie thoracique asphyxiante:

Le thorax est allongé verticalement, étroit, et il le semble d'autant plus que l'abdomen est distendu par les gaz. Il existe une discrète striction sous mammaire.

Les clavicules sont horizontales et se projettent à hauteur de C_6 - C_7.

Les côtes sont courtes et se terminent en avant par un renflement en massue peu homogène.

La silhouette cardiaque est normale.

4) L'ensemble du squelette n'a pas été étudié, on peut cependant noter que les anomalies débordent le thorax, et atteignent le pelvis, qu'on voit sur ces premiers clichés.

Les ailes iliaques sont carrées, les cavités cotyloïdes aplaties, et les échancrures sciatiques, étroites, se terminent à leur partie interne par une sorte de bec.

5) L'enfant est provisoirement mis au lait de femme, et son état s'améliore. Les selles sont moins fétides, le poids augmente.

Il sort le 7 mai 1964 avec une prescription de Trypsine choay.

Le diagnostic suspecté est celui de mucoviscidose, mais il n'a pas été possible de l'affirmer avec certitude.

D - L'enfant est hospitalisé le 22 juillet 1964 à l'Hôpital Bretonneau, dans le Service du Docteur KAPLAN.

Il est alors âgé de 7 mois et pèse 6,100 kg (soit une prise de poids de 1,050 kg depuis sa sortie de la Roche-sur-Yon, 2 mois et demi auparavant).

1) Il est adressé par un chirurgien, qui devant intervenir pour un kyste du cordon, préfère surseoir à l'opération jusqu'à avis médical, car les parents lui ont parlé d'une mucoviscidose probable.

Ceux-ci signalent que l'enfant a en moyenne 4 selles liquides par jour, et qu'il tousse souvent.

2) L'examen permet de noter l'hypotrophie nette de l'enfant, et l'aspect particulier du thorax, avec coup de hache sous mammaire (voir la photo). Il existe un léger tirage.

L'appareil cardio-vasculaire est normal. L'auscultation des poumons ne révèle aucune anomalie.

L'abdomen est volumineux, il n'existe ni hépatomégalie ni splénomégalie.

3) Les examens complémentaires vont confirmer la plupart des résultats obtenus précédemment à l'Hôpital de la Roche-sur-Yon :

a) Ils indiquent une insuffisance de la fonction pancréatique exocrine :

- les selles sont volumineuses, pâles et fétides.
- le poids des selles et la stéatorrhée, mesurés 3 jours successifs sont élevés :

1er jour : 74 g de selles
3 g de graisses, dont :
graisses neutres : 59 %
acides gras : 30 %
savons : 11 %

2ème jour : 126 g de selles,
5,8 g de graisses, comprenant :
graisses neutres : 59 %
acides gras : 18 %
savons : 23 %

3ème jour : 142 g de selles,
5,8 g de graisses, dont :
graisses neutres : 58 %
acides gras : 30 %
savons : 12 %

La stéatorrhée est donc surtout faite de graisses neutres :

- l'activité trypsique des selles est nulle à 2 reprises
- l'iodurie provoquée par ingestion de lipiodol est également nulle.

b) Cependant, le test au d-xylose indique qu'il n'y a pas de malabsorbtion d'origine intestinale :

Il est normal avec un pourcentage d'élimination de 34 %. La diarrhée graisseuse peut donc être attribuée à l'atteinte pancréatique.

c) Fait capital, les tests de la sueur répétés permettent de récuser le diagnostic de fibrose kystique du pancréas : l'élimination de chlore dans la sueur, à 4 examens successifs est de :

44, 32, 45 et 33 mEq par litre.

Il s'agit donc de résultats strictement normaux, l'étiologie de cette insuffisance du pancréas exocrine doit être trouvée en dehors de la mucoviscidose.

4) Les radios thoraciques faites à cette date n'éveillent pas l'attention, car on n'a pas encore communication du dossier radiologique antérieur, qui montrait des anomalies beaucoup plus nettes.

En juillet 64 : les images évoquent plutôt un rachitisme important, mais on note que le poignet est normal, ce qui fait reprendre l'examen des clichés thoraciques.

Cet examen "a posteriori" permet de noter que les côtes sont courtes, renflées à leur extrémité, qui n'est pas homogène. Les clavicules sont horizontales et se projettent haut, au $C_6 - C_7$.

5) L'enfant sort le 2 août 1964.

Il pèse 6,150 kg.

La mucoviscidose a été écartée, mais on n'a pu établir de diagnostic précis. On évoque un trouble provisoire de l'absorbtion des graisses, comme celui qui est décrit dans les cas de pancréatites chroniques ou une insuffisance organique du pancréas exocrine.

E - D'août 1964 à juin 1968, l'enfant est suivi en consultation externe.

1) La croissance staturo-pondérale est irrégulière : très faible au début (jusqu'à l'âge de 15 mois, taille et poids restent généralement inférieurs au 3è percentile), elle s'accélère ensuite, et l'enfant comble partiellement son retard de développement (figure II).

2) Pendant cette période, l'état digestif reste imparfait.

Les selles sont tantôt normales, tantôt molles et anormalement abondantes.

L'abdomen reste volumineux et météorisé.

La mère signale que Franck ne prend que très irrégulièrement l'extrait pancréatique qui lui a été prescrit, et que son appétit est généralement très bon. Ceci contraste évidemment avec l'hypotrophie de l'enfant.

3) L'aspect du thorax est inchangé : il est étroit, avec une dépression sous mammaire.

En septembre 1966, on fait un examen radiographique complet du squelette. Il persiste, certes, des anomalies; elles sont cependant moins importantes que celles qui existaient lors de l'hospitalisation à la Roche-sur-Yon.

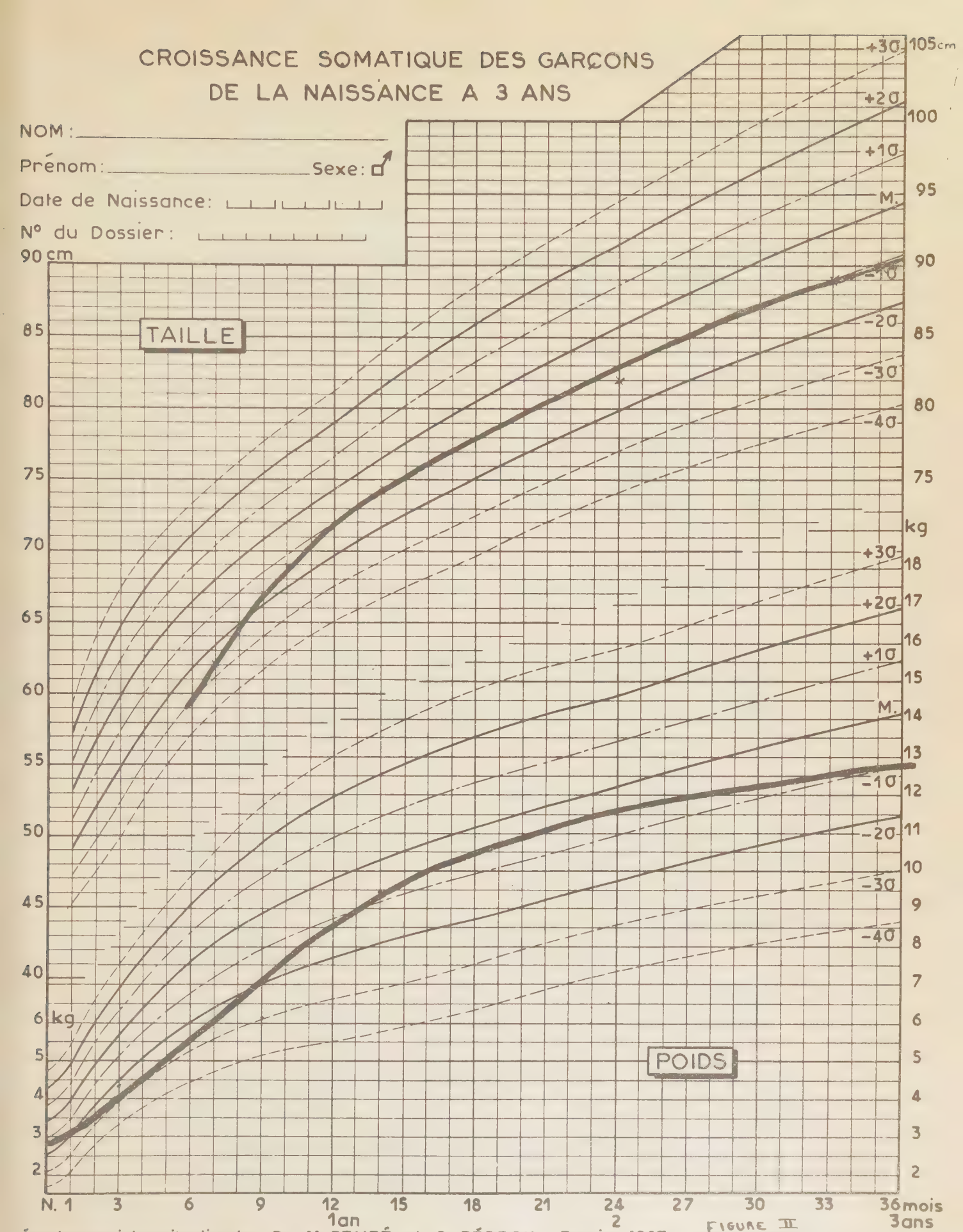
CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM : _____

Prénom : _____ Sexe : ♂

Date de Naissance : _ _ / _ _ / _ _

N° du Dossier : _ _ _ _ _ _



Étude semi-longitudinale _ Dr. M. SEMPÉ et G. PÉDRON _ Paris 1967.

FIGURE II

Les clavicules ont une implantation haute, mais les côtes conservent une obliquité et des dimensions pratiquement normales; les premiers métatarsiens et la 1ère phalange du gros orteil ont un aspect trapu et élargi, les autres segments sont normaux.

L'étude radioscopique permet de constater que la respiration reste, en fait, très anormale : elle est essentiellement diaphragmatique; la cage thoracique est pratiquement immobile.

En mai 68, une étude radiocinématographique du thorax montre une faible amplitude des mouvements diaphragmatiques, et une amplitude plus faible encore de la respiration costale.

Malgré cette insuffisance de l'ampliation thoracique, l'enfant supporte bien les infections virales saisonnières intercurrentes, et a eu, pendant l'hiver 1968, la rougeole sans faire de complications bronchiques ou pulmonaires.

4) Des troubles du comportement sont signalés par la mère : l'enfant est coléreux, agité et dort mal.

Un examen psychologique avec mesure du développement mental est pratiqué en avril 68; il montre que l'enfant a un bon contact, mais est instable, et a une mauvaise compréhension du langage. L'âge mental est de 3 ans, alors que l'âge réel est 4 ans 4 mois, le quotient intellectuel est donc de 68.

Mais un examen auditif sommaire montre qu'il existe une hypoacousie, qui peut être partiellement responsable du retard de développement mental.

Le départ de l'enfant en province empêche de pratiquer l'audiogramme qui avait été projeté.

L'enfant n'a, à notre connaissance jamais reçu de streptomycine, dont l'administration aurait pu expliquer l'hypoacousie.

5) Différents examens de laboratcire ont été pratiqués au cours de l'évolution :

a) La calcémie est à 100 mg/litre.
La phosphorémie à 51 mg/litre.
Les phosphatases alcalines sont augmentées à 573 mU/ml
(chiffre normal jusqu'à 360 mU/ml).

b) L'électrophorèse des protides, faite à 2 reprises, est normale, ainsi que l'immuno-électrophorèse.

c) Un tubage duodénal a été tenté, mais on n'a pas réussi à obtenir le passage de la sonde dans le duodénum.

d) Les examens sanguins faits à intervalles variés, puis répétés récemment 2 fois par semaine pendant 3 semaines de suite, n'ont pas permis de mettre en évidence d'anomalie nette.

Hémogrammes :

Date	Hématies	Leucocytes	Neutroph.	Eosino.	Lympho.	Mono.	Plaqu.
22.7.64	3.650.000	5.000	950		3.800	250	
29.8.64	3.540.000	14.200	4.544		9.514	142	295.000
23.9.66	4.300.000	7.200	936	72	5.914	288	
23.5.67	4.460.000	10.400	3.432	624	6.136	208	404.000
7.6.67	4.220.000	6.600	1.518	132	4.950		
31.1.68	3.700.000	7.200	2.376		4.464	360	
21.3.68	3.290.000	8.100	2.187	81	5.832		
22.3.68	3.270.000	9.500	3.135		6.365		
28.3.68	3.020.000	9.700	3.201	194	6.305		
29.3.68	3.360.000	10.300	2.987		7.004	309	
4.4.68	3.520.000	8.600	3.182	192	4.730	430	I plasmoc.
6.4.68	3.830.000	12.100	2.542	121	9.100	363	

La ponction médullaire (en février 68) donne les résultats suivants :

Granulocytes = 45 %

Polynucléaires neutrophiles	8
polynucléaires éosinophiles	1
métamyélocytes	18
myélocytes neutrophiles	10
promyélocytes	6
myéloblastes	2

Normoblastes : 30 %	proérythroblastes	1
	érythroblastes basophiles	2
	E.polychromatophiles	3
	E. orthochromes	24
Leucocytes hyalins : 21 %.	Monocytes	1
	Plasmocytes	2
	Lymphocytes	18

Hémoblastes : 4 %

Les mégacaryocytes sont normaux.

La moëlle, est de richesse normale, discrètement érythroblastique.

On voit donc que les examens sanguins et médullaires n'ont pas montré d'anomalie.

e) Un caryotype est fait en novembre 1966.

La formule en est : 46 A - XY avec un chromosome Y long.

Le caryotype du père est identique : 46 A - X grand Y.

Il n'y a pas d'autre anomalie.

II - Eric T.

A - Histoire clinique :

L'enfant, né le 8.8.1965, est hospitalisé le 4.12.65, à l'âge de 4 mois, pour hypotrophie, troubles digestifs, toux et fièvre.

Grossesse et accouchement avaient été normaux. L'enfant pesait à la naissance 3,240 kg.

Les 2 premiers mois, la prise pondérale est satisfaisante. A l'âge de 2 mois, surviennent un rhume et une otite, en même temps qu'apparaissent une dermite du visage et des furoncles.

A partir de ce moment, l'enfant devient anorexique, vomit souvent, a une diarrhée graisseuse, et ne prend plus de poids.

Au premier examen, l'hypotrophie est nette, il n'y a pratiquement pas de panicule adipeux. Il existe un diastasis des grands droits avec hernie ombilicale.

On note dès ce premier examen un aspect particulier du thorax qui est très étroit, surtout dans le sens antéro-postérieur, et présente une striction sous-mammaire (voir la photo).

Il n'existe aucun signe clinique de rachitisme.

Le reste de l'examen ne montre pas d'anomalie, sinon un aspect particulier du revêtement cutané qui paraît très sec.

B - Evolution clinique lors de l'hospitalisation.

Le 4.12.65, l'enfant, âgé de 4 mois, pèse 4,750 kg. (-2,5 déviations standards), et mesure 57 cm (-2,5 D.S.).

Le 6.2.66, à 6 mois, il pèse 5,300 kg (- 3 D.S.), soit une prise pondérale moyenne de 9 g par jour, il mesure 61,5 cm (- 2,3 déviations-standards).

Sur le plan digestif, les selles sont souvent molles, sans qu'il y ait de diarrhée véritable. Leur pH est généralement proche de 6, mais varie de 5 à 9. Leur fétidité est remarquable et rappelle absolument celle qui existait chez Franck.

L'appétit est moyen.

L'état respiratoire de l'enfant est médiocre, et, en janvier 1966, un mois après le début de son hospitalisation, survient une bronchite asthmatiforme d'allure assez sévère, avec retentissement cardiaque, qui nécessitera, outre des antibiotiques et la Théophylline, l'administration de diurétiques et de Digitaline pendant 5 jours.

Enfin, la peau est anormale, sèche; son aspect fait évoquer l'eczéma, mais il existe des éléments purpuriques sur le visage et le thorax, et il n'y a pas de prurit.

C - Les examens complémentaires mettent en évidence les 2 séries de troubles, digestifs et osseux.

1) Le syndrome digestif :

a) Il existe des signes indiquant une insuffisance pancréatique externe probable : les selles sont grasses, fétides.

- La stéatorrhée est prouvée par le taux important de graisses neutres qu'elles contiennent :

pour 55 g de selles : 6,6 g de graisses, comprenant

52 % d'acides gras
46 % de graisses neutres
2 % de savons.

Cependant, le poids des selles, étudié pendant 3 journées successives, ne dépasse pas 50 g.

- L'iodurie provoquée par ingestion de lipiodol est de 2 %, alors que le nourrisson normal, jusqu'à l'âge de 1 an, élimine de 10 à 25 % de la quantité d'iode qui lui est donnée.

- L'activité trypsique dans les selles est nulle.

b) L'épreuve au d-xylose permet d'éliminer un trouble de l'absorbtion intestinale: elle est en effet normale, puisque l'élimination urinaire atteint 30 % en 5 heures.

c) Fait essentiel, le test de la sueur est normal (25 mEq de chlore par litre), permettant donc d'éliminer formellement une mucoviscidose que la clinique et les examens précédents auraient pu faire soupçonner.

d) Le tubage duodénal vient enfin apporter la preuve de l'insuffisance du pancréas exocrine.

- Il est pratiqué selon la technique de J.POLONOVSKI et C.COLIN :

Après passage de la sonde dans le duodénum (passage vérifié par la modification brusque du pH du liquide recueilli, qui devient alcalin), on prélève le suc duodénal au temps 0, puis 20, 40, et 60 minutes après injection intra-veineuse de 40 unités de sécrétine.

Une épreuve de Meltzer-Lyon est ensuite pratiquée par injection dans la sonde de 15 cc de sulfate de magnésie à 20 %. Elle permet de recueillie de la bile.

- Les résultats sont les suivants (1) :

	Avant sécrétine	20 minutes après	40 mn sécrétine	60 mn	Après Meltzer-Lyon
Lipase*	0	0	0	0,1	9,5
Trypsine*	4,2	3,8	3,6	volume insuffisant	4

* dosées par titrage alcalimétrique.

Bilirubine et cholestérol sont normaux dans la bile.

Il s'agit donc d'une insuffisance majeure de la sécrétion pancréatique externe, puisque la lipase est presque totalement absente du liquide duodénal, et la trypsine très insuffisante.

e) On projette de faire une biopsie pancréatique afin de mettre en évidence de façon formelle l'anomalie du pancréas externe.

2) Le syndrome osseux :

a) il est tout d'abord clinique.

---

(1) Nous remercions le Pr. LAMBLING, dans le laboratoire de qui a été fait cet examen.

Nous l'avons vu, le thorax de l'enfant est anormal, étroit, surtout sagittalement, avec une striction sous-mammaire.

Mais il n'existe pas de signes de rachitisme, il n'y a pas de crâno-tabès, pas de chapelet costal, pas d'anomalie du poignet. Il n'existe pas de polydactylie.

b) Les radiographies du squelette, pratiquées en décembre 1965, montrent diverses anomalies (radios 2 et 3).

- Les anomalies principales se situent au niveau de la cage thoracique qui est étroite et peu profonde.

Les côtes sont anormalement courtes, en particulier cette brièveté est bien visible sur le profil; les extrémités antérieures sont évasées, irrégulières.

- mais les anomalies ne se cantonnent pas au thorax :

Elles atteignent le bassin : les ailes iliaques sont petites, très évasées, l'échancrure sciatique très fermée, le toit du cotyle assez oblique .

Par ailleurs, les os longs ont un aspect trapu. Il existe des appositions périostées au niveau des diaphyses fémorales et humérales. On observe de petites irrégularités de la métaphyse fémorale supérieure. Les métaphyses de l'extrémité inférieure du radius sont à la limite de la normale.

- Le crâne est normal, ainsi que les pieds et les mains.

- Enfin il existe une scoliose dorso-lombaire à convexité gauche, dont le sommet répond à $D_{11} - D_{12}$. On note également une cyphose lombaire.

c) Clinique et examens radiographiques permettent donc de mettre en évidence une dystrophie osseuse qui touche surtout le thorax, mais qui s'étend aussi au bassin et aux métaphyses fémorales supérieures.

Ce tableau évoque la dystrophie thoracique asphyxiante décrite pour la première fois par JEUNE.

3) Les hémogrammes successifs ne montrent qu'une discrète anémie, qui se répare d'ailleurs spontanément par la suite.

Il n'y a pas de granulopénie marquée.

Date	Hématies	Leucocytes	Neutroph.	Eosino.	Lympho.	Mono.	Plaqu.
5.12.65	3.110.000	4.200	630		3.066	504	
6.12.65	3.430.000	6.600	660	66	5.088	792	166.000
7. 1.66	4.030.000	7.800	2.106	78	5.070	546	
9. 2.66	4.340.000	7.200	1.800		5.184	288	218.000
4. 3.66	3.730.000	10.000	2.800		7.000	200	

4) Les autres examens pratiqués

- examen du liquide céphalo-rachidien
- électrophorèse des protides et immuno-électrophorèse
- étude des acides aminés urinaires
- hyperglycémie provoquée

ne décèlent aucune anomalie.

D - L'enfant rentre chez lui le 6 février 1966 avec une prescription d'extrait pancréatique; mais il est réhospitalisé 3 jours plus tard pour une otite congestive.

1) On refait à cette occasion quelques examens complémentaires :

- le poids des selles est normal, leur pH varie de 5 à 7.
- La stéatorrhée persiste : 6,63 g de graisses pour 60 g de selles, comprenant :

31 % d'acides gras
63 % de graisses neutres
6 % de savons.

- L'étude du caryotype montre une formule chromosomique identique à celle du père et du frère : 46 A - X grand Y.

Le caryotype est normal par ailleurs.

2) L'état de l'enfant est satisfaisant et on décide de pratiquer une biopsie pancréatique, qui est faite le 25-2-66. Malheureusement, alors que celle-ci s'était déroulée normalement, des complications pulmonaires appareissent dans les suites opératoires; le traitement antibiotique intensif ne peut les juguler, et l'enfant meurt le 4-4-66 à l'âge de 8 mois.

L'examen anatomo-pathologique du fragment de pancréas prélevé viendra confirmer le diagnostic d'hypoplasie lipomateuse du pancréas (1) :

"Il s'agit d'une aplasie du pancréas externe qui est réduit à de rares acini dont les cellules ont perdu leurs grains de zymogène, et à quelques canaux excréteurs. Le pancréas endocrine est présent, ses cellules ne sont pas toujours facilement différenciables des restes du pancréas exocrine qui se trouvent à leur contact. Les 4/5 de la glande sont occupés par un tissu adipeux banal où l'on trouve disséminés çà et là quelques clasmatocytes.

3) L'autopsie objective les 2 syndromes : anomalie du pancréas exocrine et troubles osseux. (voir les photos).

1 - MACROSCOPIQUEMENT

L'examen met en évidence :

a) une pneumopathie congestive du sommet droit et de la base droite avec un épanchement séro-fibrineux de la base gauche sans épanchement.

b) Le pancréas dont le volume paraît augmenté est de couleur anormale : jaune, laissant deviner sa nature graisseuse.

c) La rate est franchement augmentée de volume avec deux petites rates accessoires.

d) Les côtes sont assez courtes avec une ligne de nouures à la jonction chondro-costale plus postérieure qu'habituellement.

e) on ne trouve pas de malformations associées.

2 - EXAMEN HISTOLOGIQUE

La peau est normale sans modification du réseau de fibres élastiques.

a) reins, surrénales, thymus, sont normaux.

Le foie présente des lésions de dégénérescence hydropique des hépatocytes.

Le poumon présente des lésions d'alvéolite aiguë hémorragique et leucocytaire.

---

(1) Les examens anatomo-pathologiques d'Eric T. ont été faits par le Dr. P.DRAPEAU, que nous remercions vivement pour son aide.

b) Le pancréas est représenté en grande partie par un tissu graisseux lobulé par de fines travées conjonctivo-vasculaires où l'on retrouve quelques petits îlots de parenchyme noble.

Ces îlots sont constitués en grande partie par des cellules endocrines ayant leur ordination en travées sinusoïdes auxquelles sont intimement mêlées des cellules exocrines disposées en acini identifiables avec la coloration au vert de méthyl pyronine. Quelques fins canaux excréteurs sont retrouvés.

c) ETUDE DE LA JONCTION CHONDRO-COSTALE

- L'extrémité de la côte osseuse est élargie en bulbe dans lequel pénètre la côte cartilagineuse.

La ligne d'ossification enchondrale est très irrégulière.

Le cartilage hyalin paraît normal bien qu'il soit parfois le siège de calcifications in situ.

Le cartilage sérié est normalement représenté mais les colonnes de cartilage sérié et de cartilage hypertrophique sont bouleversées, désorientées souvent pénétrées par un bourgeonnement vasculaire exhubérant allant fort en avant parfois jusqu'au cartilage hyalin.

La ligne d'ossification, parfois entrecoupée de petites zones fibreuses paraissant provenir de la dégénérescence du cartilage serié, donne naissance à une substance ostéoïde avec de nombreuses bandes d'apposition persistant longtemps avant de donner naissance à des lamelles osseuses trapues massives au sein desquelles persistent encore quelques petits îlots de substance ostéoïde.

- L'ossification périostique paraît sensiblement normale : cependant la corticale est très épaisse et la résorbtion ostéoclasique paraît peu active.

- La moëlle est pauvrement hématopoïétique avec de nombreux îlots fibreux.

PLANCHE I

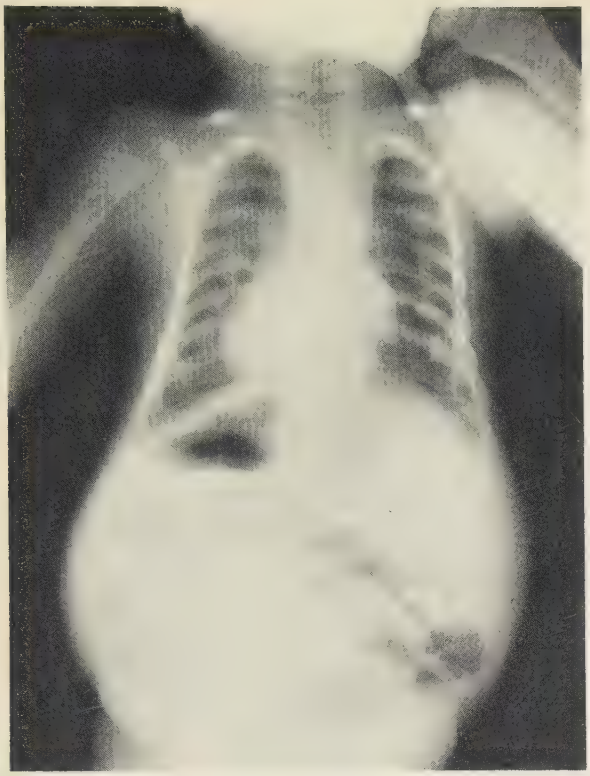


Fig. 1 - Franck T... - On note le contraste entre le thorax étroit, avec les côtes courtes et les clavicules hautes, et l'abdomen distendu.

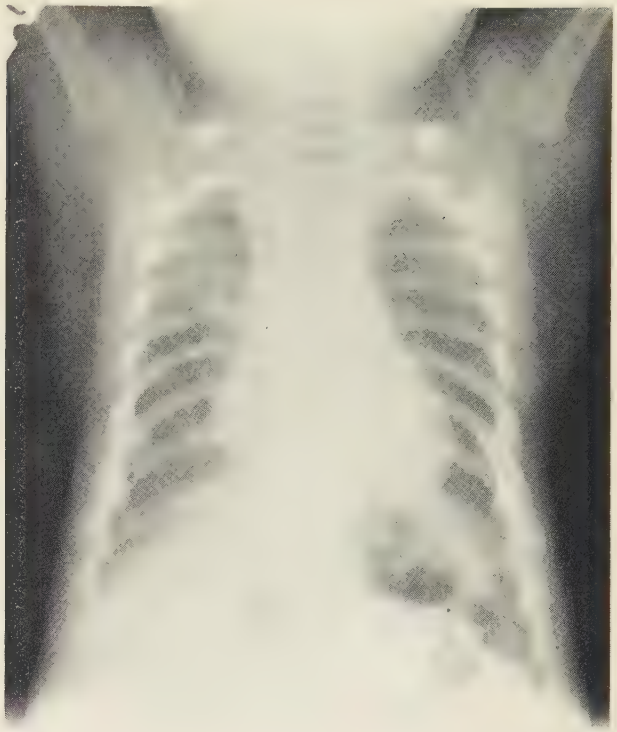


Fig. 2 - Eric T... - 4 mois - L'aspect du thorax est caractéristique de la dystrophie thoracique asphyxiante.

Fig. 3 - Eric T... - 4 mois - On remarque la forme particulière des ailes iliaques, l'aspect irrégulier des métaphyses fémorales supérieures.

III° - ETUDE COMPAREE DES 2 OBSERVATIONS

Les analogies entre les deux observations sont nombreuses.

L'aspect malingre, le gros ventre, le thorax étroit, la diarrhée très particulière, résistant au traitement banal, tout contribuait à faire le diagnostic de la même maladie lorsque le 2ème enfant fut hospitalisé dans le service, un an après son frère.

De fait, l'analyse des deux observations confirme leur identité; elles ne se distinguent l'une de l'autre que par des nuances.

I - Le syndrome digestif est tout à fait comparable dans les deux cas par ses caractères cliniques et biologiques.

A - Caractères cliniques :

1) Il débute précocément :

- dès le premier mois, semble-t-il, chez l'aîné, Franck.
- vers l'âge de 2 mois chez Eric.

2) Il se caractérise par des selles abondantes, molles, fétides, d'aspect graisseux.

B - Examens complémentaires :

1) Certains orientent vers une insuffisance du pancréas exocrine :

- les selles contiennent un taux anormalement élevé de graisses, avec un pourcentage important de graisses neutres.
- l'activité trypsique des selles est nulle dans les deux cas.

2) Le test au xylose, normal, montre qu'un trouble de l'absorbtion intestinalen'est pas à l'origine des troubles.

3) Les tests de la sueur pratiqués chez les deux frères, permettent d'éliminer une mucoviscidose, cause principale des insuffisances du pancréas exocrine chez l'enfant.

4) Tubage duodénal et biopsie pancréatique permettent d'affirmer l'hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine.

Bien qu'ils n'aient été faits que chez Eric, la similitude des 2 observations fait penser que l'on peut retenir ce diagnostic dans les 2 cas.

II - Le syndrome osseux existe chez les 2 frères.

C'est une dystrophie thoracique asphyxiante, clinique et radiologique.

Les examens complets du squelette permettent d'affirmer le diagnostic et de reconnaître deux formes différentes de ce syndrome chez les deux enfants examinés.

A - Chez l'aîné, Franck, les lésions sont relativement peu marquées.

1) Elles sont assez typiques, toutefois, pour que le diagnostic ne fasse pas de doute.

- les clavicules sont haut implantées et horizontales,
- le thorax est étroit avec une striction sous-mammaire,
- les jonctions chondro-costales sont anormales :
  morphologiquement elles sont renflées en massue, irrégulières, non homogènes;
  leur topographie est anormale également : elles sont situées sur un plan trop postérieur.
- La respiration est d'origine essentiellement diaphragmatique. L'ampliation thoracique est très faible.

2) Mais la direction des côtes est sensiblement normale; surtout les anomalies extra-thoraciques sont assez discrètes.

On les voit le plus nettement sur les premiers clichés, faits à la Roche-sur-Yon, lorsque l'enfant avait 3 mois.

Les ailes iliaques sont carrées, les cavités cotyloïdes aplaties, les échancrures sciatiques étroites, avec un bec interne.

Ultérieurement a été noté un aspect trapu et court des phalanges et des premiers métacarpiens.

Les cavités glénoïdes sont normales.

3) Fait essentiel enfin, l'évolution des anomalies osseuses est régressive.

Elles sont à leur maximum sur les premiers clichés.

Elles se réduisent par la suite à une implantation haute des clavicules, et à une ampliation thoracique trop faible, avec respiration essentiellement diaphragmatique.

Ces anomalies ne compromettant pas le pronostic vital, et permettent à l'enfant de mener une vie sensiblement normale. Leur assez bonne tolérance est prouvée par le fait que des affections dont le fréquent retentissement respiratoire est bien connu, telles que grippes hivernales ou rougeole, ont été contractées par l'enfant sans qu'il ait de complications pulmonaires.

4) Tous ces éléments permettent de classer ce cas dans les formes mineures de dystrophie thoracique asphyxiante.

B - Chez Eric, les lésions étaient à la fois plus intenses et plus diffuses.

1) Les anomalies thoraciques étaient les plus importantes :

- Les côtes étaient horizontales avec des "nouures" à la jonction chondro-costale;
- le thorax, étroit, présentait une striction sous-mammaire; son ampliation était très faible;
- le jeu diaphragmatique était lui aussi, bien qu'à un degré moindre, insuffisant;
- les clavicules étaient trop horizontales, et à projection haute.

2) A ces anomalies thoraciques s'ajoutaient :

- une atteinte du bassin : ailes iliaques petites et évasées; échancrures sciatiques fermées ;

- des anomalies des os longs : irrégularités de la métaphyse fémorale supérieure, appositions périostées diaphysaires, métaphyses radiales à la limite de la normale .

- il existait de plus une scoliose.

3) L'évolution enfin a été grave, puisqu'à la suite d'une intervention bénigne et bien supportée dans l'immédiat, sont survenues des complications pulmonaires irréversibles, ayant entraîné la mort.

Il faut noter que la biopsie avait été décidée parce que l'état de l'enfant à ce moment n'était pas inquiétant, aussi les complications qui sont survenues étaient-elles tout à-fait inattendues.

La connaissance de leur survenue possible, et de leur caractère parfois dramatique et brutal, doit faire poser la règle, en cas d'intervention, quelle qu'elle soit, chez ces enfants fragiles, d'une surveillance post-opératoire rigoureuses, et d'une assistance cardio-respiratoire immédiatement disponible, et ce, pendant toute la période critique.

III - Les examens hématologiques répétés à intervalles réguliers n'ont permis chez aucun des deux enfants de mettre en évidence une anomalie :

- il n'y avait pas d'anémie
- la numération et la formule blanche ont toujours été sensiblement normales.
- les plaquettes étaient normales.
- les myélogrammes étaient normaux.

IV - Un retard mental et une hypoacousie ont été décelés chez l'aîné des deux frères.

L'audition et le développement psycho-moteur n'ont pas été explorés chez le plus jeune, mort à l'âge de 6 mois.

V - Le reste des examens était normal. Tout au plus le caryotype a-t-il montré la présence chez les deux enfants et leur père, d'un chromosome Y long. Nous le verrons, ce fait n'est pas considéré comme pathologique.

IV° - L'HYPOPLASIE CONGENITALE LIPOMATEUSE DU PANCREAS EXOCRINE

ETUDE DES CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE ET COMPARAISON AVEC NOS DEUX CAS.

Y compris le premier cas décrit par OPIE en 1910, 61 observations de lipomatose pancréatique ont été rapportées jusqu'à présent.
Nos deux cas portent ce nombre à 63.

Il ne s'agit donc pas d'une affection courante.
La lipomatose pancréatique semble cependant être, après la mucoviscidose, la cause la plus fréquente d'unsuffisance du pancréas exocrine chez l'enfant.

Il est probable de plus que l'attention portée depuis quelques années à ce syndrome permettra d'en multiplier les descriptions, et de classer bon nombre de cas d'insuffisance pancréatique dont l'étiologie n'aurait pu auparavant être précisée.

Aux troubles digestifs qui caractérisent l'affection, viennent s'ajouter de façon variable d'autres anomalies, dont les plus fréquentes sont des manifestations hématologiques, et celles qui nous intéressent avant tout ici, des manifestations osseuses.

I - Le syndrome digestif est tout à fait semblable dans nos 2 observations et dans celles de la littérature. Nous décrirons donc le tableau général de la maladie.

A - Signes cliniques :

1) La maladie se voit chez des enfants dont la naissance s'est déroulée normalement, à terme (sauf dans le cas de SIWE et les cas 5 et 8 de BURKE, COLEBATCH et ANDERSON, où l'enfant est un prématuré).

La grossesse de la mère s'est passée sans incident : 2 descriptions seulement (celle de SEIFERT et le 2ème cas de WATCHI) signalent l'existence d'une pyélonéphrite respectivement au 5ème et au 8ème mois de la grossesse.

Mis à part le premier cas de WATCHI, dont le malade pesait à la naissance 4,500 kg il n'y a pas d'anomalie du poids de naissance.

2) Diarrhée et stéatorrhée sont les signes principaux. Ce sont elles qui attirent l'attention :

a) L'interrogatoire apprend qu'elles apparaissent généralement de façon précoce parfois dès la naissance, plus souvent vers l'âge de deux mois, ou lors du sevrage et de l'introduction d'une alimentation diversifiée.

b) Ce sont des signes presque constants, retrouvés dans tous les cas décrits, sauf dans 4 des observations les plus anciennes (OPIE, 1910 - HANTELMANN, 1931 - DAVIE, 1938 - LUMB et BEAUTYMAN, 1952), où la lipomatose pancréatique a été découverte à l'autopsie.

c) Les selles sont presque toujours nombreuses : de 3 à 8 par jour. Elles sont émises sans douleur de type colique. Elles sont d'abondance excessive, leur poids pouvant atteindre 200 à 400 g, alors que le normale chez le nourrisson est de 4 à 5 g de selles par kilog et par jour.
Ce caractère, qui doit être objectivé par pesées répétées des selles plusieurs jours successifs, n'est cependant pas toujours aussi marqué : nous avons vu que si, chez notre premier enfant les selles pesaient souvent plus de 100 g,dans notre deuxième cas, le poids des selles ne dépassait généralement pas 50 g. Ce chiffre est cependant supérieur à la normale.

L'odeur anormale des selles est souvent rapportée par la mère : elles sont fétides, nauséabondes.

Elles sont généralement molles, en "bouse de vache" parfois franchement liquides.

Elles sont parfois pâles, jaunâtres, allleurs grisâtres.

d) Surtout, leur aspect luisant, graisseux est caractéristique.

Parfois d'ailleurs, les selles alternent avec une émission purement huileuse : dans le cas rapporté par SEIFERT, la mère pensait que l'enfant rejetait l'huile de foie de morue qu'il avait ingérée auparavant.

3) Ces troubles du transit s'accompagnent généralement d'autres troubles digestifs :

a) l'anorexie est habituelle, mais elle n'est pas constante. DAVIE signale la voracité remarquable de son malade, dans notre premier cas, la mère nous a signalé que l'appétit de son fils était généralement très bon; ce fait contrastait avec l'insuffisance du gain pondéral.

b) des vomissements peuvent se voir, surtout pendant les deux premières années de la vie.

4) Les troubles digestifs entraînent une hypotrophie staturo-pondérale pratiquement constante; le poids des enfants est généralement inférieur au 3ème percentile.

B - Les examens complémentaires permettent, en plusieurs étapes d'arriver au diagnostic. Il faut successivement :

- grouper les éléments orientant vers une insuffisance du pancréas exocrine.
- éliminer une cause intestinale responsable de malabsorbtion;
- écarter le diagnostic de mucoviscidose, qui est le premier évoqué
- enfin, prouver le diagnostic par les tubages et éventuellement par la biopsie.

1) Des méthodes indirectes orientent vers l'insuffisance du pancréas exocrine :

a) L'étude des selles permet :

- de mettre en évidence la stéatorrhée : celle-ci, souvent déjà évidente cliniquement, est confirmée par le dosage des graisses dans les selles fraiches; ce dosage doit être répété au moins 3 jours de suite.

Cette stéatorrhée est le reflet d'un trouble de la digestion des lipides : elle est constituée en majeure partie de graisses neutres.

- L'étude des selles permet aussi d'étudier la digestion des protides :

jusqu'à l'âge de 10 ou 12 mois, grâce au test de SCHWACHMAN, qui montre que la digestion de la gélatine, par des dilutions croissantes des selles, est nulle ou très faible.

Après 1 an ou 1 an 1/2, l'étude microscopique des selles peut permettre de retrouver des fibres musculaires non digérées.

b) Les épreuves de traversée intestinale confirment les troubles :

- parmi les tests étudiant la traversée des lipides : l'iodurie provoquée par ingestion d'huile iodée (lipiodol) est l'examen le plus fidèle : le pourcentage d'iode éliminée dans les urines est ici nul ou très faible, alors que chez le nourrisson normal, il doit être de 10 à 25 %.

L'épreuve d'hyperlipémie provoquée donne une courbe plate. Ce trouble n'est en rien spécifique; il se voit dans toutes les stéatorrhées.

De ce test peut être rapprochée l'épreuve d'hypervitaminémie A, de plus de valeur.

- Le devenir des protides ingérés peut être étudié par l'épreuve d'hyperamino acidémie provoquée.

- Les épreuves de traversée des glucides ne sont pas perturbées : l'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale, ainsi que l'épreuve au D-xylose.

Ceci élimine, nous l'avons vu, un syndrome de malabsorbtion.

c) La radiographie du transit intestinal, montre des images non spécifique avec dilution, floculation, hypersegmentation du produit de contraste.

d) Une biopsie duodénale a été faite dans 3 des cas de SCHWACHMAN; elle était normale dans le cas n°1, montrait une atrophie légère dans le 3ème cas, et une duodénite discrète dans le cas n° 6.

e) Les troubles digestifs peuvent entraîner une hypoprotidémie, portant surtout sur l'albumine (les protides étaient normaux chez nos 2 malades), et, parfois, une diminution de la lipémie.

2) Devant l'association d'une diarrhée et d'une stéatorrhée, d'un test de SCHWACHMAN négatif, d'une iodurie provoquée nulle, un diagnostic est immédiatement évoqué : celui de mucoviscidose.

Mais un examen essentiel vient l'infirmer : le test de la sueur est normal, l'élimination de chlore par litre est inférieure à 50 mEq. Etant donné l'importance capitale de ce test, et les chiffres à la limite supérieure de la normale que l'on obtient parfois, il faut répéter ce test, de façon à éclaircir la situation dans les cas douteux où l'élimination du chlore par litre de sueur est située entre 50 et 80 mEq.

3) Les tubages duodénaux minutés apportent la preuve directe de l'insuffisance du pancréas exocrine.

A la stimulation par la sécrétine, on adjoint maintenant en général la stimulation par la pancréozymine.

Le tubage objective le déficit pancréatique en lipase, trypsine et amylase. Ce déficit peut d'ailleurs être un peu dissocié, un enzyme étant totalement absent, et les autres présents en très faible quantité.

Le tubage duodénal constitue donc un élément essentiel du diagnostic. Mais l'on sait la difficulté qu'il peut y avoir chez le nourrisson à obtenir un passage de la sonde dans le duodénum.

Des études plus poussées, mais qui restent encore du domaine théorique, ont été faites par ZOPPI et coll.; ces auteurs, analysent les protéines et les enzymes contenus dans le suc duodénal de 3 groupes d'enfants :

- enfants normaux
- malades atteints de mucoviscidose
- malades souffrant d'une insuffisance du pancréas exocrine d'autres causes (non précisées).

Ils obtiennent les résultats suivants :

- au contraire de ce qui se voit chez les sujets normaux, il n'y a pas de corrélation, chez les insuffisants pancréatiques, entre la concentration protéique et l'activité enzymatique; celle-ci est en effet pratiquement nulle, celle-là supérieure à la normale.

- L'électrophorèse des protéines révèle l'existence de 5 bandes, dont une partie des constituants seulement est identifiée. Le pic II est spécialement augmenté dans l'insuffisance du pancréas exocrine; il contient un constituant PAS+.

Les pics III et IV (contenant de la trypsine et l'alpha-amylase) sont diminués.

Le pic V (protéines de type I g A) est plus élevé chez les enfants malades que chez les normaux.

4) La biopsie pancréatique, lorsqu'elle est réalisable, apporte la signature histologique. Ses résultats sont corroborés, dans les cas à évolution mortelle, par les données de l'étude post-mortem du pancréas. Nous reprenons partiellement ici les résultats de l'étude anatomo-pathclogique très complète, faite par WATCHI.

a) Macroscopiquement :

le pancréas est de forme et de situation normale.

Il est hypertrophié, plus en hauteur et en largeur qu'en longueur. Par suite de cette hypertrophie, le tissu est sous tension dans la capsule; il apparaît lisse et sans lobulation.

Le poids du pancréas est augmenté :
290 g au lieu de 100 g chez le malade de HANTELMAN, âgé de 9 ans.
21 g au lieu de 7 chez celui de HOYER, à 9 mois.
170 g au lieu de 100 chez le premier malade de WATCHI.

La couleur du pancréas est celle de la graisse.

L'examen macroscopique permet de noter des signes négatifs : il n'y a pas d'adhérences anormales, pas de péritonite plastique en regard de la glande.

Le péritoine est normal, ainsi que les voies biliaires, la rate, le grêle et le colon, les ganglions mésentériques.

b) L'examen histologique

- montre la lipomatose pancréatique : l'infiltration graisseuse est manifeste, infiltration par une graisse mature et finement lobulée (chez un malade de LUMB et BEAUTYMAN, décédé à l'âge de 6 jours, ont été observées des cellules à tous les stades de l'adipogénèse).

La lipomatose pancréatique est variable dans son degré.

- L'atrophie du système exocrine est le 2ème élément fondamental.

Il est parfois impossible d'identifier des acini; généralement, on en retrouve en petit nombre, isolés ou groupés en grappe, disséminés dans la graisse.

Les cellules acineuses bordantes sont diminuées en taille, de forme cubique. Leur noyau est normal.

Les gros canaux (canaux collecteurs, canaux de Wirsung et de Santorini) sont normaux. Mais leur lumière est vide.

Les canalicules inter-lobulaires et surtout, intra-lobulaires, voient leur nombre très diminué. Ceux qui existent sont normaux.

- L'intégrité du tissu endocrinien est constante, à une exception près : MOZZICONACCI et coll. observent, sur une biopsie pancréatique ayant porté sur la totalité de la queue de la glande, une absence totale des cellules A, sécrétant le glucagon. Cependant, le malade ne présentait pas d'anomalie de la glycémie, et l'étude histologique du foie ne montrait pas de surcharge glycogénique anormalement importante.

- Il n'y a pas de lésions kystiques ni de fibrose interstitielle comme on en observe dans la mucoviscidose; pas de signes inflammatoires.

On n'observe ni thrombose vasculaire ni anomalie nerveuse.

Il n'y a pas de foyers anciens de stéato-nécrose, ni de foyers de calcifications ou de dépôts pigmantaires. Enfin, il n'existe pas d'amylose.

C - Diagnostic différentiel :

Il se pose devant la constatation, chez un enfant, d'une diarrhée avec stéatorrhée.

1) Le principal diagnostic à éliminer est, nous l'avons vu, la mucoviscidose. Reprenons rapidement les éléments du diagnostic :

a) Cliniquement, cette maladie se caractérise par l'association de 2 syndromes :

- syndrome digestif, avec diarrhée et stéatorrhée;
- syndrome respiratoire, fait d'épisodes infectieux récidivants.

Certains éléments font évoquer fortement la mucoviscidose :

- le début possible des troubles dès la naissance : émission lente et retardée d'un méconium épais, voire, et à plus forte raison, un iléus méconial, une péritonite méconiale.

- la notion que l'on a parfois d'autres cas de mucoviscidose dans la famille : l'affection se transmet selon le mode mendélien récessif.

b) Le test de la sueur est en fait l'élément fondamental : l'élimination de chlore dans la sueur est anormale, supérieure à 80 mEq par litre, dépassant souvent 100 mEq par litre.

Le diagnostic est donc porté devant l'association d'un syndrome digestif et d'un syndrome respiratoire, avec test de la sueur anormal. (Répétons encore la nécessité de faire plusieurs tests, afin de ne pas porter à tort ce diagnostic aux implications pronostiques si graves).

L'examen anatomique post-mortem permet d'observer des images caractéristiques :

La dilatation des acini et des canaux distendus par une épaisse sécrétion éosinophile et souvent stratifiée,

l'atrophie du tissu acineux;
enfin la fibrose de la glande, dans laquelle les îlots endocriniens se reconnaissent aisément.

Signalons qu'on peut voir un aspect de lipomatose pancréatique, due à l'obstruction canaliculaire. Mais ce n'est qu'un stade transitoire.

2) En plus de la mucoviscidose et de l'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine, il est d'autres causes de stéatorrhée chez l'enfant, mais elles sont infiniment plus rares.

a) Nous ne ferons que signaler la possibilité des causes gastriques (fistule gastro-colique) ou biliaires.

b) chez le nourrisson :

On connaît la possibilité d'une stéatorrhée :

- chez le prématuré
- lors des états infectieux
- par surcharge lipidique

- ou survenant comme épiphénomène lors d'une dyspepsie des farineux, du lait de vache.

c) Le diagnostic avec certaines causes intestinales de stéatorrhée peut se poser mais surtout après 1 an:

- la maladie coeliaque se distingue par de nombreux points de la lipomatose pancréatique :

1) la digestion des lipides est normale : on trouve des acides gras et des savons en grande quantité dans les selles; le test au lipiodol est normal. Le tubage duodénal montre que les enzymes d'origine pancréatique sont normaux en quantité et en qualité.

2) Par contre l'absorbtion intestinale est perturbée : hyperglycémie provoquée par voie orale et test au D-xylose sont anormaux.

La biopsie du grêle montre des anomalies jéjunales ressemblant à celles de la sprue, alors qu'elle donne des résultats normaux ou subnormaux dans l'hypoplasie du pancréas exocrine et dans la mucoviscidose.

3) Enfin, le test de tolérance à la gliadine est perturbé, et le régime sans gluten entraîne la disparition des signes pathologiques.

- Chez l'enfant plus grand peut se discuter une autre cause intestinale de stéatorrhée : la sprue.

d) Citons les rarissimes stéatorrhées par blocage des ganglions mésentériques : lors d'une tuberculose des ganglions mésentériques, d'une maladie de Hodgkin, d'une maladie de Whipple.

e) Cependant, il y a d'autres stéatorrhées d'origine pancréatique :

- Certaines sont fonctionnelles : c'est le cas dans le Kwashiorkor qui peut entraîner une lipomatose pancréatique.

- D'autres stéatorrhées pancréatiques sont organiques et elles ne sont dûes ni à la mucoviscidose ni à la lipomatose pancréatique.

1°) Elles sont le fait des pancréatites, non tant des pancréatites des maladies infectieuses (tels les creillons) qui ne donnent souvent pas de stéatorrhée, que les pancréatites interstitielles primitives; NEZELOFF en 1954 en collige 11 cas. Il s'agit donc d'une affection rare.

Elles se distinguent par leur évolution prolongée et récidivante. Au cours des accès apparaissent une diarrhée avec stéatorrhée, des douleurs abdominales hautes, une fièvre oscillante; parfois un ictère ou une ascite.

L'évolution est grave, souvent mortelle.
L'examen anatomo-pathologique met en évidence l'infiltration fibro-inflammatoire de la glande, et la présence d'une substance d'aspect mucoïde dans les canaux excréteurs dilatés.

La plupart de ces pancréatites interstitielles primitives de l'enfant sont dûes à des lésions obstructives et inflammatoires de l'ampoule de Vater.

2°) Les stéatorrhées par obstruction canaliculaire peuvent être dûes :

à une sténose fibreuse du canal de Wirsung (et c'est aussi par ce mécanisme indirect que la mucoviscidose peut être cause de stéatorrhée). Cette étiologie est décrite par HURWITT et par KORNBLITH.

à un calcul

à une dysplasie kystique du pancréas, qui peut être isolée (dans le cas décrit par ANFANGER), ou faire partie d'un tableau plus complexe associant des kystes rénaux ou hépatiques (IVEMARK a observé un tel tableau).

3) Dans ces diverses affections, le trouble primitif n'est pas une carence en enzymes pancréatiques. Il est par contre une maladie dûe à un déficit isolé d'un seul de ces enzymes. C'est l'absence congénitale de lipase pancréatique.

Il s'agit d'une affection exceptionnelle, dont 6 cas seulement ont été décrits jusqu'à présent.

Elle est caractérisée par une diarrhée importante avec grosse stéatorrhée. Le test de la sueur est normal. Il n'y a pas de troubles de la croissance, la biopsie du grêle, et surtout la biopsie pancréatique sont normales. L'activité lipasique du liquide obtenu par tubage duodénal est presque nulle.

REY et Coll. considèrent cette déficience comme isolée.

Cependant HADORN et Coll., notent que dans leur observation comme dans celles de SHELDON, l'activité trypsique et l'activité amylasique sont un peu diminuées également. Un déficit génétique isolé de la biosynthèse de la lipase ne pouvant, selon toute vraisemblance, avoir d'effet sur les autres enzymes pancréatiques, ils se demandent donc si les 2 types d'affections - déficit global en enzymes pancréatiques et déficit isolé en lipase pancréatique - ne peuvent en fait être rapprochés. Le trouble original, génétique ou acquis, pourrait alors, selon les cas, atteindre tous les enzymes ou seulement la lipase.

D - Etio-pathogénie.

Deux théories ont été avancées, pour expliquer l'étio-pathogénie de la lipomatose du pancréas :

- la théorie d'une maladie acquise, pendant la vie foetale ou après la naissance. Les tenants de cette théorie (LUMB, SEIFERT, WATCHI) appelaient la maladie "atrophie du pancréas exocrine".

- la théorie soutenue déjà par BODIAN, et maintenant généralement admise, de la nature génétique, malformative, de l'affection; d'où le nom d'"hypoplasie ou d'aplasie congénitale du pancréas exocrine".

1) Divers arguments ont été produits en faveur de l'origine acquise :

a) des lésions identiques de lipomatose pancréatique peuvent être provoquées par des causes connues :

- ce peut être le cas dans certaines intoxications :

intoxication par la méthionine, l'acide borique; urémie (BAGGENSTOSS), traitement aux corticoïdes (BAAR) et à la chlorothiazide.

- expérimentalement, on connait l'effet de régimes carencés en protides (VEGHELYI), de l'éthionine (ALMEIDA).

- nous avons vu que certains troubles acquis du métabolisme, peuvent provoquer une lipomatose pancréatique : c'est le cas du kwashiorkor (DAVIES).

- la mucoviscidose peut secondairement la provoquer également.

b) L'étiologie infectieuse a été défendue par plusieurs auteurs.

- Certains travaux expérimentaux sont à l'origine de cette hypothèse : PAPPENHEIMER et ses collaborateurs, en 1951, inoculent des souris avec un virus coxsackie de souche Connecticut5; cette infection expérimentale entraîne successivement : une nécrose acineuse, une résorbtion des débris cellulaires avec réaction histiocytaire; il persiste les îlots de Langerhans, quelques canaux excréteurs, de rares acini, puis survient une adipose et la reconstitution graisseuse du volume pancréatique.

- A la suite de ces travaux, LUMB et BEAUTYMAN, 6 mois après la mort du deuxième enfant d'une famille étudiée, atteint de lipomatose pancréatique, dosent chez la mère les anticorps à Coxsackie Connecticut 5, et trouvent que ce taux d'anticorps est légèrement augmenté.

- SEIFERT reprend cette hypothèse, et à l'appui de l'origine infectieuse, invoque l'association dans certains cas, à la lipomatose pancréatique, de lésions nécrotiques cérébrales et d'une fibrose myocardique diffuse comme peuvent en donner les virus Coxsackie B.

- WATCHI enfin observe que les 2 enfants dont il rapporte l'observation, bien que n'étant pas de la même famille, viennent de la même localité (mais en fait leur maladie a commencé à plusieurs années de distance). De plus, dans sa deuxième observation, le premier enfant de la famille est mort à quelques mois d'une insuffisance cardiaque aiguë comme peuvent en donner les fibroses myocardiques.

Nous reverrons plus loin les nombreux problèmes que pose l'association au syndrome digestif de l'hypoplasie lipomateuse congénitale d'autres séries de troubles.

2) En fait, l'origine malformative de l'affection est actuellement admise sur les arguments suivants :

a) La maladie se manifeste en général très précocément : nous avons vu que les signes cliniques et biologiques étaient habituellement découverts dans les premiers mois de la vie.

b) Le tableau histologique est en faveur de la nature malformative : il n'y a pas de lésions inflammatoires, pas de cicatrice fibreuse, pas de précipité anormal, calcique ou ferrique.

c) Surtout, le caractère familial de l'affection est maintenant attesté par de nombreuses observations (2 malades de LUMB et BEAUTYMAN, 3 malades de SCHWACHMAN, les cas 2, 3 et 4 de BURKE, 2 cas de SACREZ...).

d) Il semble que la transmission se fasse sur un mode autosomique récessif.

Nous reverrons plus loin les résultats des études chromosomiques. Signalons cependant ici que le caryotype, lorsqu'il a été examiné, n'a pas montré de caractères pathologiques.

E - Evolution et pronostic.

Nous avons pu retrouver dans la littérature 61 cas d'hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine, auxquels s'ajoutent nos 2 cas personnels, et 2 cas cités mais non décrits in extenso , par BURKE et Coll.

1) 26 de ces enfants sont décédés. Les causes de décès sont les suivantes :

a) Cause infectieuse dans 17 cas :

- une pneumopathie ou broncho-pneumopathie a entraîné la mort 13 fois (nous comptons dans ce nombre la pneumopathie aiguë, qui a compliqué les suites opératoires chez notre deuxième malade).

- dans 3 cas, il s'agissait d'une septicémie.

b) Dans 3 cas, une défaillance cardiaque a été responsable de la mort.

c) 2 enfants sont morts d'hémopathie :

- l'un de maladie de Hodgkin.
- l'autre de leucémie.

d) Signalons enfin :

une asphyxie par fausse route alimentaire,
une anurie,
un décès après colostomie.

Le cas 6 de BURKE (mort dans un tableau d'ictère) est un diagnostic porté par erreur, du vivant du malade, sur le résultat des tubages duodénaux; l'autopsie a montré en effet un blocage total de la branche droite de la veine porte, et une atrophie du lobe droit du foie; mais il n'y avait pas de lésions histologiques du pancréas.

2) Ces chiffres donnent une idée très sombre du pronostic de l'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine, puisque, si l'on en tient compte, la mortalité serait de 42 %.

Il convient de faire quelques remarques à ce propos :

a) Les premiers cas décrits sont des découvertes d'autopsie. La maladie n'ayant pas encore été identifiée à cette époque; il est probable que d'autres cas non diagnostiqués évoluaient plus favorablement, seuls étaient reconnus les cas mortels.

b) L'infection était la cause la plus fréquente des décès de ces enfants.

Elle est devenue beaucoup moins fréquente depuis l'utilisation des antibiotiques : si l'on recense les 44 cas (dont les 2 nôtres), décrits ces dix dernières années, on ne note plus que 10 décès, dont 7 par infection broncho-pulmonaire.

L'évolution mortelle de la complication pulmonaire post-opératoire de notre premier cas est dûe bien plus à la dystrophie thoracique asphyxiante qu'à l'hypoplasie du pancréas.

3) Chez les sujets en vie lors de la publication de leur cas, l'évolution clinique des troubles digestifs est souvent régressive spontanément: le nombre de selles et la stéatorrhée diminuent, permettant à ces enfants de combler en partie leur retard de croissance : c'est ainsi que, dans le cas 2 de BURKE, l'enfant a été revu à 11 ans; les selles étaient normales, bien que l'administration d'extraits pancréatiques ait été arrêtée à l'âge de 8 ans; poids et taille étaient au dessous du 50è percentile.

Ce fait contraste avec le caractère définitif du déficit pancréatique. Nous le reverrons, l'évolution est également fonction des divers troubles qui s'associent fréquemment aux désordres digestifs.

F - Traitement.

1) Le traitement classique de l'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine consiste à pallier le déficit enzymatique par l'administration quotidienne d'extraits pancréatiques.

Ce traitement donne des résultats variables, parfois peu actif, il entraîne dans certains cas une amélioration des symptômes cliniques : diarrhée et stéatorrhée diminuent, mais ne disparaissent en général pas totalement.

Chez notre premier malade, les extraits pancréatiques ont été donnés par la mère de façon trop irrégulière pour qu'on puisse en tirer une conclusion quelle qu'elle soit.

HOOFT et Coll. ont donné pendant 3 mois à leur malade des extraits pancréatiques; la stéatorrhée a diminué sans se normaliser; l'appétit et la croissance staturo-pondérale ne se sont pas améliorés.

2) A ce traitement classique, on tente d'adjoindre maintenant des mesures diététiques, en utilisant dans l'alimentation des lipides constitués de triglycérides à chaînes moyennes de carbone.

a) ce traitement diététique est basé sur des études de la physiologie de l'absorbtion des graisses alimentaires :

- Environ 98 % des lipides ingérés chaque jour par le sujet moyen le sont sous forme de triglycérides; la plupart de ceux-ci sont des triglycérides à chaîne longue, composés d'acides gras ayant 14 à 18 atomes de carbone. Certains produits alimentaires (telle l'huile de noix de coco) contiennent cependant une quantité importante de triglycérides à chaînes moyennes contenant des acides gras avec 6 à 12 atomes de carbone.

- Or le métabolisme des triglycérides à chaîne longue est différent de celui des triglycérides à chaîne moyenne ou courte de carbone :

1°) Les triglycérides à chaîne longue (comme la tripalmitine) sont émulsionnés par les sels biliaires puis, catalysés par la lipase pancréatique, subissent une hydrolyse intra-luminale qui les transforme en monoglycérides, acides gras et glycérol.

Ils sont alors absorbés dans la muqueuse intestinale, et, par estérification, reforment des triglycérides, qui sont transportés par les lymphatiques vers le foie et les autres tissus.

2°) Les triglycérides à chaîne moyenne (comme la trioctanoine) sont certes, mieux absorbés en présence de sels biliaires et lipase pancréatique qu'en leur absence (ils semblent de meilleurs substrats pour la lipase pancréatique que les triglycérides à chaîne longue).

Mais ils peuvent être absorbés sans hydrolyse préalable, et sont alors dégradés en octanoate par une lipase intra-muqueuse, beaucoup plus active à leur égard qu'à l'égard des triglycérides à chaîne longue.

La plus grande partie de l'octanoate libéré est transportée vers le foie directement par la veine porte.

b) De ces notions découle l'utilisation des triglycérides à chaîne moyenne dans les malabsorbtions, qu'elles soient dûes à un trouble de l'hydrolyse des lipides, à un trouble de leur absorbtion ou de leur transport par voie lymphatique.

- C'est ainsi, que, chez l'enfant, les triglycérides à chaîne moyenne ont été utilisés dans la mucoviscidose, la maladie coeliaque, l'entéropathie exsudative par lymphangiectasie intestinale, l'absence congénitale de lipoprotéines, les stéatorrhées par atrésie biliaire.

- HOOFT et Coll. ont prescrit un tel régime à leur malade atteinte d'hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine, et ont obtenu un résultat très satisfaisant : disparition de la diarrhée et de la stéatorrhée, normalisation de l'acide lactique des selles, bonne courbe de poids, et changement favorable du comportement.

- Nous avons essayé, chez notre premier malade un lait à base de triglycérides à chaîne moyenne (lait Portagen), mais il a été mal accepté par l'enfant (le même fait a été signalé par SACREZ et Coll., qui ont effectué le même essai chez un de leurs deux malades).

- depuis peu sont fabriquées en France une huile et une margarine à base de triglycérides à chaîne moyenne. Nous venons d'en prescrire à notre malade, mais il est encore trop tôt pour juger des résultats.

II - LES SYNDROMES ASSOCIES

Le plus fréquemment décrit est un syndrome hématologique; mais celui-ci n'existait pas chez nos deux malades.

D'autres associations mineures peuvent se voir avec une fréquence variable.

Par contre, un syndrome associé a été récemment décrit : c'est un syndrome osseux; il a pour nous un grand intérêt, puisque nos deux enfants avaient une dystrophie osseuse.

A - Les troubles hématologiques.

La fréquence de leur association aux troubles digestifs de l'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine est remarquable : elle a justifié la description d'un nouveau syndrome associant ces deux séries de troubles : le syndrome de SCHWACHMAN.

1) Tout en soulignant son importance, nous n'en ferons qu'une étude succinte car nos observations ne comportent aucune des anomalies hématologiques caractéristiques de ce syndrome.

Ce syndrome a été isolé pour la première fois par SCHWACHMAN en 1964, il en décrit 5 cas.

Avant lui, des troubles hématologiques avaient déjà été observés, chez des enfants atteints de lipomatose pancréatique, par BODIAN, par LUMB en 1952, par NEZELOFF et WATCHI en 1961, par WAGNER en 1962.

Depuis, de nouveaux cas ont été décrits, portant à 33 le nombre des observations du syndrome de SCHWACHMAN (ce sont les observations de BODIAN, MOZZICONACCI, WAGNER, BURKE, SAINT-MARTIN, SACREZ, JEUNE, LAUNIALA et MOLLER).

2) Les troubles hématologiques observés sont variables.

a) une anémie a été notée dans 9 cas.

- parfois discrète et apparemment banale, elle peut être d'allure sévère; elle est souvent alors le premier symptôme pathologique noté et domine le pronostic.

- son mécanisme est incertain : la dissociation entre le taux normal des érythroblastes dans la moëlle osseuse et le taux bas des réticulocytes sanguins a fait soupçonner un trouble de la maturation érythroblastique à un stade tardif.

Un argument supplémentaire en faveur de l'origine centrale de l'anémie serait le taux élevé pour l'âge de l'enfant de l'hémoglobine foetale (cet élément est retrouvé dans les anémies aplastiques, congénitales ou acquises).

b) La neutropénie est l'élément le plus fréquent et le plus constant du tableau hématologique du syndrome de SCHWACHMAN : elle est notée dans tous les cas décrits, sauf dans celui de SACREZ.

Elle est parfois retrouvés dès les premiers examens hématologiques, elle peut aussi n'apparaître que secondairement, après l'anémie.

Il peut être nécessaire, pour la découvrir, de répéter les examens sanguins, car elle est variable dans le temps, et parfois même cyclique.

Elle est accompagnée généralement d'une diminution de la lignée myéloïde au médullogramme.

c) Une thrombopénie est associée à la neutropénie dans 3 cas.

d) Une pancytopénie est observée chez 8 malades.

3) Les troubles hématologiques peuvent être passagers, ou au contraire très durables : la première malade de BURKE a été revue à l'âge de 20 ans (plus de 18 ans après la première consultation); elle est encore neutropénique.

4) La pathogénie des troubles hématologiques et leurs rapports avec les troubles pancréatiques donnent lieu à de nombreuses hypothèses, mais ne sont pas encore élucidés.

a) SCHWACHMAN pensait qu'une même embryopathie pouvait avoir touché le pancréas et la moëlle osseuse.

b) L'hypothèse d'une action directe du pancréas sur l'hématopoïèse est discutée par MOZZICONACCI.

c) JEUNE constate une sensibilité partielle des troubles hématologiques de sa malade à la vitamine B6, mais n'admet cependant pas leur origine carentielle.

d) L'hypothèse d'une explication immunologique des troubles hématologiques est soulevée par MOLLER : la neutropénie variable serait dûe à l'existence d'auto-anticorps réagissant avec les neutrophiles.

e) Quelle que soit l'explication de la concomitance de troubles sanguins et d'une hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine, la connaissance de l'association fréquente de ces 2 séries de troubles impose :

- chez tout enfant ayant une neutropénie chronique, de rechercher des troubles digestifs;

- chez les sujets atteints d'insuffisance pancréatique externe, de répéter les hémogrammes.

5) A aucun moment, même lorsque nous les avons cherchées systématiquement deux fois par semaine pendant une période de trois semaines selon la technique de BURKE, nous n'avons trouvé d'anomalies hématologiques.

B - La grande sensibilité aux infections est un signe très souvent cité dans les observations d'hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine (36 fois sur 61 cas publiés).

1) Il était présent chez nos 2 malades :

a) L'aîné, Franck, a souffert dès les premiers mois de sa vie d'une gène respiratoire, initialement baptisée "asthme".

A 3 mois, il a eu une otite et une pneumopathie aiguë, qui ont nécessité une antibiothérapie intra-veineuse.

b) Chez Eric T., en 7 mois sont survenues deux otites, une bronchite asthmatiforme. Enfin une pneumopathie aiguë (au décours de la biopsie pancréatique faite sous anesthésie générale) a été cause de la mort.

2) Ces faits illustrent bien la prédominance, parmi les complications infectieuses de la localisation respiratoire.

Les infections pulmonaires, ou broncho-pulmonaires ont été nous l'avons vu, la cause du décès de l'enfant dans 10 cas.

D'autres complications infectieuses ont été observées :

- des infections cutanées :

  cellulite du cou (dans les cas d'OPIE et ROSSLE)
  des furoncles et abcès sous-cutanés (cas de WATCHI)
  un érisypèle (WISSLER et ZOLLINGER).

- une septicémie a été la cause du décès dans 3 cas.

3) Cependant, aucune anomalie biologique ne vient expliquer la fréquence des infections chez ces enfants :

a) Dans tous les cas sauf un, électrophorèse des protides et immuno-électrophorèse donnent des résultats normaux. Tel était le cas chez nos deux malades.

b) HOOFT et Coll. sont les seuls qui aient retrouvé une immuno-électrophorèse anormale : "l'IgG et l'IgA étaient normales, mais le taux d'IgM était nettement diminué, on trouva en outre une augmentation des protéines lentes et de la globuline α_2 M. Conclusion : nette diminution élective d'une immunoglobuline".

Il est intéressant de noter que les infections sont plus fréquentes chez les enfants ayant une neutropénie .

Mais cette fréquence diminue avec l'âge, même chez les sujets dont l la neutropénie ne régresse pas.

C - Des complications cardiaques sont survenues dans plusieurs cas.

1) Elles se manifestent sous la forme d'une fibrose myocardique. Celle-ci est notée dans les observations de WISSLER et ZOLLINGER, de SEIFERT, de NEZELOFF et WATCHI, de SACREZ.

a) Elle peut être évidente cliniquement, et a été cause du décès, par asystolie, dans le 2ème et le 3ème de ces cas.

b) Mais elle peut aussi être latente et est découverte à l'examen autopsique :

- WATCHI décrit "une fibrose myocardique diffuse, de disposition étoilée... Ces lésions de fibrose sont dépourvues d'éléments inflammatoires. L'endocarde et le péricarde sont normaux".

- Chez l'un des malades de SACREZ à l'autopsie : "le coeur est augmenté de volume, le myocarde de consistance molle, l'endocarde du ventricule gauche épaissi. A l'examen histologique, l'épaississement de l'endocarde est à la fois élastique et fibreux. Dans le myocarde, on observe de larges plaques de sclérose tendant à former une anse continue dans la partie moyenne du ventricule, sur toute sa circonférence on note de nombreux phénomènes inflammatoires et une importante vascularisation capillaire. Le tissu nodal est dissocié par de fines travées scléreuses sous-endocardiques".

c) Rappelons que deux autres observations (cas 6 de BURKE, 1 cas de LAUNIALA) signalent une asystolie terminale.

2) Des lésions cardiaques semblables ont été rencontrées dans la mucoviscidose.

a) 20 cas associant celle-ci et une nécrose myocardique sont recensées dans deux publications récentes (HERMIER et Coll. en 1967, MOUY et TORDJMANN en 1968).

- Ceux-ci précisent les caractères de l'atteinte cardiaque :

Elle survient généralement chez de tout jeunes enfants,

Elle est indépendante de la gravité de la fibrose kystique du pancréas, et de sa symptomatologie prédominante: digestive, pulmonaire ou mixte.

Son évolution est très brève (de quelques heures à 6 jours), et il s'agit bien souvent d'une découverte faite à l'autopsie d'un enfant mort dans un tableau de défaillance cardiaque.

- L'examen anatomique montre l'existence d'une fibrose myocardique jeune, non systématisée, sans signes inflammatoires, inconstamment associée à un épaississement fibro-élastosique de l'endocarde, en règle modeste.

b) L'existence de lésions cardiaque semblables au cours de la mucoviscidose et de l'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine a un intérêt pathogénique considérable : il est probable que l'atteinte cardiaque est une conséquence de l'anomalie pancréatique.

- non par l'intermédiaire d'une hypokaliémie, d'une carence en protides, ou en vitamine B_1

- mais peut être selon HERMIER qui reprend l'hypothèse de RAUBER et Coll. par l'intermédiaire d'un trouble général du métabolisme lipidique (en particulier un déficit en vitamines liposolubles) secondaire au trouble de la sécrétion pancréatique.

- HERMIER étudie l'activité anti-élastasique du sérum au cours de la mucoviscidose, et la trouve souvent augmentée. Or il semble maintenant prouvé que l'élastase, d'origine pancréatique, a une action sur les fibres musculaires élastiques de l'organisme.

3) Il n'y avait pas chez nos deux malades de signes d'atteinte cardiaque : l'examen clinique du coeur, et, chez le deuxième, l'examen anatomique, n'ont pas montré d'anomalie.

D - Troubles du métabolisme des glucides.

1) Ils sont signalés dans quelques observations.

a) FREUDENBERG signale un état de prédiabète chez ses 3 malades.

b) Dans 3 des observations de SCHWACHMAN est notée l'existence d'une galactosurie, associée dans un cas à une glycosurie.

c) Chez 2 des malades de GIEDION (frère et soeur) existe un diabète, patent dans le premier cas, latent dans le deuxième. Mais il existe de nombreux cas de diabète chez d'autres membres de la famille, par ailleurs bien portants.

d) Il ne semble pas que ce petit nombre d'anomalies du métabolisme des sucres puisse avoir une valeur statistique.

2) Rappelons que MOZZICONACCI a observé chez son malade une absence totale de cellules A sécrétant le glucagon, mais il n'existait aucun trouble clinique traduisant cette atteinte.

3) Chez nos deux malades, il n'existait aucun trouble du métabolisme glucidique : il n'y avait pas de méliturie; les épreuves d'hyperglycémie provoquée étaient normales. La biopsie pancréatique et l'examen autopsique faits chez Eric montraient la présence et l'aspect normal du pancréas endocrine.

E - Troubles hépatiques

1) Ils sont signalés dans 20 % des cas (13 observations).

a) HAVLIKOVA a noté l'existence d'une hépatomégalie modérée chez ses 2 malades : à l'âge de 36 semaines chez l'une, dès la naissance chez son frère.

Les tests de fonctionnement hépatique étaient perturbés chez les 2 enfants.

b) En fait, l'atteinte hépatique n'a généralement que peu ou pas de traduction clinique, mais elle est découverte par la ponction biopsie hépatique ou lors de l'examen autopsique.

Une banale stéatose existe dans 5 observations.

Une cirrhose hépatique est notée 6 fois.

2) La relation qui unit l'atteinte hépatique et la lipomatose pancréatique est incertaine.

Il est vraisemblable que la première résulte, au moins partiellement, de la malnutrition dont souffrent ces enfants.

Il n'a pas été donné d'explication au déficit du fonctionnement hépatique que présentent les deux malades d'HAVLIKOVA.

3) Il n'existait pas de telles lésions chez nos deux malades.

F - Retard mental.

Il existe un retard mental d'importance variable dans 9 des cas publiés.

Nous avons vu que l'aîné de nos 2 malades avait, à l'âge de 4 ans et 4 mois, un âge mental de 3 ans; le quotient intellectuel était à 68, donc nettement diminué; mais une hypoacousie dont la cause n'a pu être précisée, était peut être partiellement responsable de cette anomalie.

G - Troubles des phanères.

1) Un eczéma existait dans le premier et le quatrième cas de SCHWACHMAN et chez le malade de HOOFT.

Celui-ci avait de plus une peau sèche, avec des rhagades, et ses cheveux étaient clairsemés.

2) L'aîné des deux enfants que nous décrivons ici a eu à l'âge de 10 mois, une poussée d'eczéma apparemment tout à fait banale.

Plus atypique était la peau chez le plus jeune, elle était sèche, son aspect rappelait l'eczéma, mais il y avait des éléments purpuriques, et il n'existait pas de prurit.

H - Autres anomalies contingentes.

1) Signalons l'association exceptionnelle à la lipomatose pancréatique de malformations :

- Imperforation anale chez le deuxième malade de LUMB et BEAUTYMAN.
- Métatarsus adductus dans un cas de SCHWACHMAN.
- Syndactylie de 2 orteils dans un cas de BODIAN.
- Microcéphalie chez un malade de BURKE.

2) Un trouble du métabolisme de l'histidine existait chez le malade de VIALATTE. Il était certainement en rapport avec la maldigestion d'origine pancréatique, et à été corrigé par l'administration d'extraits pancréatiques.

I - Etude chromosomique.

1) Les chromosomes n'ont pas été examinés dans les cas d'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine publiés jusqu'à présent, sauf chez le malade de SAINT-MARTIN, où ils étaient normaux.

2) Chez nos deux malades, le caryotype se révélait normal. On a seulement noté, chez eux ainsi que chez leur père, la présence d'un chromosome Y long.

La signification de cette anomalie a été récemment étudiée par PIERSON, GILGENKRANTZ et OLIVE, qui séparent les porteurs de cette particularité en 4 groupes, selon que le chromosome Y est isolé chez le sujet ou familial, que son porteur a un phénotype normal ou non.

Ils concluent que, dans les cas de grand Y familial avec phénotype normal, il s'agit d'un trait non pathologique, transmis sur un mode dominant, et que, dans tous les cas, il ne semble pas qu' "un chromosome Y de grande taille puisse être responsable des affections qui frappent son porteur; ni prédisposer aux anomalies génétiques.

On peut donc considérer que le caryotype de nos 2 malades était normal.

Bien qu'on n'ait pas de données certaines sur le mode de transmission de la maladie, il semble bien s'agir d'une transmission récessive autosomique.

J - Les anomalies osseuses.

L'étude clinique et radiologique des troubles osseux observés chez n nos deux malades permet de les classer dans le cadre de la dystrophie thoracique asphyxiante. Nous reverrons plus loin les caractéristiques de celle-ci. Nous avons cherché si les lésions osseuses décrites dans certaines lipomatoses pancréatiques pouvaient s'apparenter sinon s'identifier à la dystrophie thoracique asphyxiante.

1) En fait, les anomalies osseuses qui accompagnent dans quelques observations publiées jusqu'à présent, les troubles digestifs de l'hypoplasie lipomateuse du pancréas exocrine paraissent bien différentes de celles de la dystrophie thoracique.

a) Un retard de croissance plus ou moins marqué est habituel dans cette affection; les troubles de l'absorbtion en sont certainement responsables.

b) De même, des troubles carentiels de type rachitique sont notés dans plusieurs observations (SIWE, NEZELOFF et WATCHI).

c) S'opposant à ces désordres banaux, des observations récentes font état de troubles osseux très particuliers :

- BURKE et Coll. observent des anomalies squelettiques chez 3 de leurs 11 malades.

. Dans le cas n° 3 existent des irrégularités de l'extrémité antérieure des côtes sur les clichés faits à l'âge de 2 ans.

. Dans le cas n° 5, on note le même type d'anomalies costales (à l'âge de 18 mois).

Sur les radiographies faites à l'âge de 6 ans, s'y ajoutent " des plages irrégulières de densité variable dans les métaphyses des os longs, compatibles avec le diagnostic radiologique de dysostose métaphysaire".

. Dans le cas n° 11, l'extrémité antérieure des côtes est large et irrégulière.

- GIEDION et Coll. décrivent 3 cas, dont 2 chez des frère et soeur, d'insuffisance pancréatique exocrine, probablement dûe à une hypoplasie congénitale (mais il n'a pas été fait de biopsie pancréatique). Dans les 3 cas existent des anomalies osseuses : une coxa vara, et des modifications de la structure métaphysaire, prédominant sur le col du fémur, moins accentuées sur d'autres pièces squelettiques : les grandes métaphyses du genou ont une structure trabéculaire grossière chez le frère et la soeur; chez le frère existent une étroite zone axiale plus claire, pénétrant profondément la métaphyse, et, sur le radius et le cubitus, des ponts osseux épimétaphysaires; chez la soeur la partie latérale des vertèbres dorsales inférieures présente des modifications peu importantes.

Les anomalies osseuses ont une tendance spontanée à la régression.

- Les anomalies osseuses des malades de GIEDION et Coll., ainsi que certaines anomalies observées par BURKE et Coll., peuvent être classées dans le cadre de la dysostose métaphysaire, qui se caractérise par des métaphyses irrégulières dans leurs limites et leur structure, des épiphyses sensiblement normales, une brièveté des os longs se traduisant par un nanisme micromélique, sans anomalie du rachis ni du massif crânio-facial.

Les anomalies décrites par BURKE et GIEDION se rapprochent de la forme de SCHMID dans laquelle les atteintes métaphysaires prédominent sur les métaphyses proximales et entraînent une coxa vara, mais il manque le caractère dominant de la transmission héréditaire de la dysostose métaphysaire type SCHMID.

- Les anomalies observées chez le malade de SAINT-MARTIN et Coll. sont différentes.

L'enfant est hospitalisé à l'âge de 6 mois; il a un syndrome digestif, dû à une insuffisance majeure du pancréas exocrine, prouvée par tubages, un syndrome hématologique (granulopénie) et un syndrome osseux particulier.

. Il est très dysmorphique : sa tête est rentrée dans les épaules, son thorax est court, avec un sternum en bréchet, un coup de hache sous-mammaire. Ces signes s'accompagnent d'une hypotonie musculaire considérable.

. Les radiographies du squelette mettent en évidence des anomalies multiples :

1°) Bassin et fémurs : "Il existe au niveau du bassin des modifications de l'ossification enchondrale qui ressemblent à celles rencontrées dans l'achondroplasie.

L'extrémité supérieure du fémur est épaissie en massue, la ligne d'ossification est morcelée, d'aspect grossier, les rebords des cotyles sont horizontalisés.

Un an plus tard l'aspect métaphysaire s'est peu modifié. De plus le point d'ossification de la tête fémorale n'est pas apparu alors que l'enfant est âgé de 18 mois".

2°) Le rachis est lui aussi anormal : les corps vertébraux sont "de forme irrégulière, et mal développés particulièrement à l'étage dorsal. Les distances interpédonculaires évoluent normalement à l'étage lombaire.

Les côtes qui naissent d'une colonne dorsale raccourcie ébauchent une disposition radiée".

3°) Le reste du squelette est normal. Il n'y a pas de signes de rachitisme.

. Il s'agit donc d'une dysplasie "spondylo-méta-épiphysaire" qui ne rentre dans aucun cadre précis.

2) On ne peut émettre que des hypothèses sur le rapport qui existe entre ces troubles osseux et l'insuffisance du pancréas exocrine.

BURKE et Coll. évoquent à ce sujet les observations de Mac KUSICK (observation dont nous reparlerons) dans lesquelles s'associent une dysostose métaphysaire et des troubles digestifs (maladie de HIRSCHPRUNG ou malabsorbtion), une dysostose métaphysaire et une neutropénie. Mais ils ne proposent pas d'explication à ces associations des troubles digestifs et osseux.

GIEDION et Coll. pensent qu'une origine génétique des troubles osseux est la plus vraisemblable, mais qu'une malnutrition importante peut jouer un rôle adjuvant.

AUTEUR	ANNEE	SEXE	CARACTERE FAMILIAL	AGE LORS DU DIAGNOSTIC	AGE DE LA MORT	SIGNES FONCTIONNELS RESPIRATOIRES	INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES	ANOMALIES RADIOLOGIQUES EXTRA-THORACIQUES			ANOMALIES RENALES	AUTRES ANOMALIES ASSOCIEES	CARYOTYPE	EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'OS
								BASSIN	MEMBRES	CRANE				
JEUNE I	1954	♀	+	13 M.	18 M.	+	+	+	+	–	–	–	–	–
JEUNE II	1955	♂	+	2 M.	8 M	+	+	+	+	DOLICHOCEPHALIE	–	HYPOTONIE MUSCULAIRE	–	–
DE SARIO	1956	♂	+?	18 J.	2 M.	+	+	+	+	–	–	–	–	–
BALOCCO	1960	♂	?	5 M.	6 M.	+	+	+	+	–	–	–	–	–
NEIMANN I	1963	♀	+	28 J	3 M	+	+	+	?	–	–	–	–	–
NEIMANN II	1963	♀	+	3 A.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NEIMANN III	1963	♀	+?	50 J.	2 M.	+	+	?	+	DOLICHOCEPHALIE	–	–	–	+
BALOCCO	1963	♀	?	6 M.	2e ANNEE	+	+	+	–	–	–	–	–	–
POZZAN	1964	♀	–	18 J.	13 M	+	+	+	–	–	–	–	–	–
MAROTEAUX I	1964	♂	–	4 J.	–	+	+	+	+	–	–	POLYDACTILIE	–	–
II	1964	♂	+	15 J.	–	–	–	+	+	–	–	SITUS INVERSUS ANOMALIES DENTAIRES	–	–
III	1964	♂	+	1 A.	–	–	–	+	+	–	–	POLYDACTILIE ANOMALIES DENTAIRES	–	–
FLEURY	1964	♂		2 M	4½ M	–	+	+	?	–	–	–	–	–
MAACHESE	1964	♂	–	1 J	1 J.	+	–	+	+	–	–	HYPOTONIE MUSCULAIRE	–	–
FONTAN	1964	♀	+?	4 M	11 M	+	+	+	+	–	–	HYPOTONIE MUSCULAIRE	–	–
SAGUI I	1964	♀	+	2 M	8 M	+	+	+	+	–	–	HYPOTONIE MUSCULAIRE	–	–
II	1964	♀	+	4 M	4½ M	+	+	?	–	–	–	?	–	–
CHAPTAL I	1964	♂	+	3 J	2 M	+	+	+	–	–	–	HYPOTONIE MUSCULAIRE POLYDACTILIE	NORMAL	+
II	1964	♀	+	2 A	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
MONNET	1965	♀	–	1 J	1 J	+	–	–	–	–	–	HYPOTONIE - POLYDACTILIE	–	(HISTOLOGIE des REINS)
KAUFMANN	1965	♂	?	5 J	?	?	?	?	?	?	?	?	–	–
DURAND	1965	♀	–	2 M	1e ANNEE	+	+	+	–	LACUNAIRE	–	HYPOTONIE	–	+
BARDIER	1965	♂	–	3 M	–	+	–	+	+	–	–	–	–	–
SACREZ I	1966	♂	–	1 J	3 J	+	+	+	+	–	–	HYPOTONIE	–	+
II	1966	♀	+	45 J	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–
III	1966	♀	–	10 M	10½ M	+	+	–	–	–	–	OSTEOPOROSE	?	+
WAHLERS I	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
II	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
III	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
IV	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
V	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
VI	1966	?	?	?	2e ANNEE	?	?	?	?	?	+	?	?	?
PIRNAR I	1966	♀	–	40 J	–	+	–	+	+	–	–	POLYDACTILIE	NORMAL	?
II	1966	♂	–	1 M	11 M.	+	+	+	+	–	–	POLYDACTILIE	NORMAL	–
III	1966	♂	+	26 M	–	+	+	–	+	–	–	–	NORMAL	–
IV	1966	♂	+	7 A	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–
V	1966	♂	+	2 A	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–
WIEDEMANN I	1966	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?
II	1966	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?
HANISSIAN I	1967	♂	+	4 M	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–
II	1967	♂	+	2A 4 M	–	+	+	–	+	–	–	–	–	–
III	1967	♂	+	10 M	–	–	–	+	+	–	–	Petite taille. Syndactilie Polydactilie. Dents et ongles anormaux.	–	–
IV	1967	♂	+	5 A	–	–	–	+	+	–	–	Petite taille. Syndactilie Polydactilie. Ongles hypoplasiques	–	–
HERDMAN I	1968	♀	–	Naissance	Naissance	+	–	?	+	–	–	POLYDACTILIE	–	–
II	1968	♀	–	26 M	4A 2 M	+	+	+	+	–	+	–	–	(HISTOLOGIE DES REINS)
III	1968	♀	–	7 A	–	+	+	+	+	–	–	POLYDACTILIE	–	–
BONNETTE I	1968	♂	+	11 M	–	+	+	+	+	–	–	Ebauche de CLINODACTYLIE	–	–
II	1968	♂	+	3 A	–	–	–	+	+	–	–	Ebauche de SYNDACTILIE	–	–
BARNES I	1969	♂	+	6 SEM.	6 SEM.	+	+	–	–	–	–	–	–	+
II	1969	♀	–	1 A	13 M.	+	+	+	+	–	–	–	–	–

TABLEAU III DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE - CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

V° - LE SYNDROME DE DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE.

ETUDE DU SYNDROME ET COMPARAISON DE NOS CAS AVEC CEUX DECRITS DANS LA LITTERATURE.

I - Description du syndrome, formes cliniques, évolution et traitement.

A - Les cas de la littérature :

50 observations de dystrophie thoracique asphyxiante ont été publiées jusqu'à présent (tableau III).

Le premier cas a été décrit par JEUNE et Coll. en 1954. En 1955, les mêmes auteurs signalent l'apparition d'un deuxième cas dans la même fratrie, apportant ainsi la preuve du caractère familial de la dystrophie.

Les signes cliniques et radiologiques de l'affection sont remarquablement stéréotypés dans les observations publiées.

1) Signes cliniques :

a) L'âge auquel se révèle l'affection est généralement très précoce, la morphologie du thorax, étroit et immobile, est parfois notée dès la naissance.

Le diagnostic de dystrophie thoracique asphyxiante a été porté 11 fois avant l'âge de 1 mois, 19 fois entre 1 mois et 1 an, 12 fois après 1 an.

Nous verrons d'ailleurs que la plupart de ces cas à révélation tardive correspondent en fait à des formes mineures de la maladie.

b) Des signes fonctionnels respiratoires s'ajoutant à la déformation particulière du thorax, attirent l'attention et motivent généralement l'hospitalisation : la dyspnée à type de polypnée, la cyanose, le tirage peuvent être permanents, ou n'apparaître que lors des mouvements, des tétées, des pleurs.

Parfois, c'est d'emblée une infection broncho-pulmonaire grave qui révèle l'affection.

c) La morphologie thoracique, caractéristique, a été comparée à celle du thorax foetal.

Le diagnostic se fait à l'inspection : le thorax est très étroit, surtout d'avant en arrière, il s'évase légèrement à sa partie inférieure, prenant ainsi un aspect "en cloche". Il existe souvent une dépression sous-mammaire, et une protrusion plus ou moins marquée du sternum.

Le périmètre thoracique mesuré sur la ligne mamelonnaire est très diminué par rapport à la normale; il est bien plus petit que le périmètre crânien. Ce point de repère est important, car les 2 chiffres sont sensiblement égaux chez l'enfant normal pendant la première année de la vie.

Le périmètre thoracique du premier malade de SACREZ, âgé de 2 jours, est de 26 cm, et son périmètre crânien de 36 cm; chez la malade de FONTAN, âgée de 6 mois, le périmètre thoracique est de 31 cm, et le périmètre crânien de 41 cm. Cette différence frappe d'emblée à l'examen des malades, les mesures en précisent l'importance.

Fait essentiel, ce thorax étroit est presque immobile : l'ampliation thoracique est pratiquement nulle. Par contre l'abdomen est animé de battements rapides, comme un "ventre de lapin" selon JEUNE.

La ventilation est assurée à peu près exclusivement par le diaphragme et l'abdomen, à chaque inspiration, on observe une projection de l'abdomen, alors que la base du thorax est aspirée, et qu'il existe parfois un tirage sus sternal. L'aspect de cet enfant est très spécial, avec ce petit thorax tubulaire fixe situé entre la tête qui paraît grosse, et l'abdomen, volumineux, rythmant la respiration.

La palpation montre l'existence à la jonction chondro-costale de nouures comparables à celles qui forment le chapelet rachitique, mais elles sont plus externes que celui-ci, car les côtes sont très courtes.

d) L'hypoventilation est la cause des fréquents épisodes infectieux respiratoires qui font toute la gravité de cette malformation.

Cette insuffisance respiratoire est sans doute à l'origine de l'hypotrophie presque constante chez ces enfants. Le poids et la taille sont en règle normaux à la naissance, mais le développement staturo-pondéral se ralentit par la suite.

e) Diffusion des lésions :

L'examen clinique permet dans un certain nombre de cas de noter un fait essentiel, que les radiographies mettront bien en évidence : la dystrophie osseuse ne se limite pas au thorax : les membres sont souvent courts, les extrémités carrées, JEUNE note chez son premier malade, que les trois doigts médians sont de longueur sensiblement égale.

Nous verrons d'ailleurs qu'il peut exister d'autres anomalies osseuses, plus rares mais présentant un intérêt nosologique indéniable.

2) Signes radiologiques :

a) Les signes radiologiques thoraciques sont caractéristiques; l'aspect général du thorax, déjà décrit, se retrouve et ses éléments peuvent être analysés :

- les côtes sont horizontales. Ceci est surtout net à la partie supérieure et moyenne du thorax; les côtes inférieures ont généralement un trajet oblique plus proche de la normale.

- Surtout, ces côtes sont courtes et ne dépassent pas la ligne axillaire antérieure. Elles se terminent à leur jonction avec le cartilage, par un renflement en massue souvent irrégulier, qui comprend parfois une zone dense périphérique entourant un noyau central plus clair, réalisant l'aspect en "clé à molette" (SACREZ) que l'on peut observer sur les clichés de profil.

- Les clavicules sont anormalement hautes : elles se projettent au niveau de $C_6 - C_7$ (au lieu de D_2 comme normalement).

Elles sont horizontales; elles peuvent être incurvées "en guidon de bicyclette" (DURAND et Coll.).

- HANISSIAN et Coll. notent, dans leurs cas 1 et 3, un nombre de points d'ossification sternaux supérieur à la moyenne (5 et 6 points respectivement).

- L'examen radiocinématographique confirme la mauvaise dynamique respiratoire : la cage thoracique est pratiquement immobile; la ventilation est assurée presque uniquement par le diaphragme.

- L'hypoventilation chronique entraîne la présence de zones pulmonaires plus sombres, voire de territoires atélectasiés.

Il existe souvent une cardiomégalie relative. Un gros coeur peut également être témoin de la décompensation cardiaque au cours d'un épisode de surinfection respiratoire grave.

b) Cette dystrophie thoracique est l'élément fondamental qui a donné son nom à la maladie. Mais la dystrophie dépasse en fait le territoire thoracique :

- Le bassin est le plus fréquemment touché : 31 fois sur les 39 observations où son aspect radiologique est mentionné.

Les anomalies qu'il présente font parfois évoquer l'achondroplasie.

Les ailes iliaques sont carrées, de hauteur réduite.
Le toit du cotyle est horizontal, irrégulier, avec un aspect parfois dentelé. Il est souvent marqué à sa partie interne par une encoche, puis un éperon se dirigeant en bas et en dedans.

Ces signes sont communs à l'achondroplasie et à certaines descriptions de dystrophie thoracique asphyxiante.

- Des anomalies similaires, mais moins fréquentes, peuvent toucher la ceinture scapulaire.

Les omoplates sont trapues, l'apophyse coracoïde est hypertrophiée; le pourtour de la cavité glénoïde est irrégulièr et dentelé.

- Les membres sont souvent touchés : leur atteinte est notée dans 26 des 39 observations où leur aspect radiologique a été étudié.

1°) Les altérations sont surtout métaphysaires : les métaphyses sont élargies, leur limite est irrégulière. Il existe parfois un petit éperon osseux à la partie interne de la jonction métaphyso - épiphysaire.

Cet aspect est le plus fréquemment observé sur les métaphyses fémorale supérieure et humérale, mais il peut se voir aussi sur les métacarpiens, les métatarsiens.

2°) Les épiphyses sont moins souvent atteintes; les noyaux épiphysaires peuvent cependant être hypoplasiques (cas de BALOCCO, de FONTAN), ou dysmorphiques.

3°) Les diaphyses sont parfois anormalement courtes.
Ce fait, joint à l'élargissement métaphysaire, peut donner à l'os un aspect "en sablier" (observé par JEUNE au niveau de l'humérus de son deuxième malade) .

La corticale peut être épaissie, il existe parfois une incurvation diaphysaire (cas de BALOCCO, de SARIO, cas I de SACREZ).

- Le crâne et le rachis sont normaux. Signalons cependant que JEUNE dans sa deuxième observation, et NEIMANN chez son troisième malade, ont noté une dolichocéphalie nette. Le crâne du malade de DURAND avait un aspect lacunaire, surtout dans la région pariétale.

- L'âge osseux est normal, ainsi que la densité osseuse, sauf dans 2 cas où elle est fortement diminuée (observation III de NEIMANN et III de SACREZ).

3) Tels sont les principaux signes cliniques et radiologiques de la dystrophie thoracique asphyxiante, dystrophie qui ne se limite pas au thorax, mais touche également le bassin et les membres.

Des anomalies associées peuvent se voir. Diverses et très importantes, elles ne font pas partie du tableau habituel de la maladie, mais leur intérêt est grand sur le plan nosologique.

a) une polydactylie a été observée dans 9 cas.

Elle était parfois la seule anomalie associée (cas I de MAROTEAUX, cas I de PIRNAR, cas I et III de HERDMAN).

b) Il existait parfois également une syndactylie.

c) Des anomalies dentaires ont été notées dans 3 observations (cas II et III de MAROTEAUX, cas III de HANISSIAN).

d) Chez ce dernier et chez son frère, HANISSIAN et Coll. observent que les ongles sont également anormaux, hypoplasiques.

e) Le 2ème malade de MAROTEAUX, en plus des anomalies dentaires, a un situs inversus, mais sans malformation cardiaque apparente.

f) L'hypotonie musculaire est assez fréquente (8 cas).

Elle est généralement modérée, mais elle peut être très marquée : c'est le cas de la deuxième observation de JEUNE, où le diagnostic de dystrophie musculaire fut un moment envisagé devant l'importance de l'hypotonie.

La malade de DURAND avait également une hypotonie sévère, mais localisée aux muscles de la tête et du cou. Un examen électromyographique (pratiqué sur le deltoïde, les intercostaux, le biceps) ne montrait aucune anomalie évoquant une origine myogène ou neurogène.

g) L'association à la dystrophie thoracique asphyxiante d'une néphropathie est signalée par HERDMAN et LANGER.

Une telle association avait déjà été observée par WAHLERS chez 5 malades, par WIEDEMANN chez 2 malades.

En plus de leur cas II, HERDMAN et LANGER citent 5 cas connus d'eux.

- La néphropathie, évoluant pendant une période de quelques mois à quelques années, se caractérise par une défaillance rénale et une hypertension artérielle progressives; la mort survient dans un tableau d'urémie (la 2è malade de HERDMAN est morte à 4 ans 2 mois de défaillance cardiaque brutale).

- Il existe pendant l'évolution une protéinurie en général modérée.

Les reins peuvent paraître légèrement hypertrophiés en début d'évolution, mais deviennent ensuite plus petits et scléreux.

- Un examen histologique a été pratiqué dans 3 cas (1 fois par ponction-biopsie rénale du vivant de la malade, 2 fois post-mortem).

Les résultats ne sont pas spécifiques.

Il existe essentiellement une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire. Les glomérules semblent normaux, du moins avant le stade terminal. A cette phase terminale on a décrit une hyalinisation glomérulaire.

- HERDMAN et LANCER posent le problème du rapport de causalité éventuel entre la néphropathie et la dystrophie osseuse.

En fait, l'association n'a été observée que dans de rares cas, et l'atteinte osseuse est trop précoce pour pouvoir être expliquée par la néphropathie.

h) Telles sont les diverses anomalies qui s'associent parfois à la dystrophie thoracique asphyxiante.

Nous n'avons pas trouvé d'anomalie digestive signalée dans la littérature

4) Les examens de laboratoire ne fournissent pas d'éléments positifs caractéristiques (Nous mettons à part les examens anatomo-pathologiques, sur lesquels nous reviendrons).

Il n'y a pas de modification importante de l'hémogramme.

Les bilans phospho-calciques sont normaux.

Les examens d'urine sont normaux, en dehors des quelques cas cités où existe une néphropathie.

Dans le sang, le taux des protéines, des électrolytes, du cholestérol sont normaux.

Les déterminations oxymétriques faites par CHAPTAL et Coll. montrent la désaturation en oxygène de l'hémoglobine, conséquence de l'hypoventilation chronique qui n'est que partiellement corrigée par l'oxygénothérapie.

L'électrocardiogramme est normal en l'absence de coeur pulmonaire secondaire à l'insuffisance respiratoire.

Les examens électromyographiques, nous l'avons vu, ne montrent pas de lésions neuro ou myogènes.

5) Evolution. Formes majeures et formes mineures.

a) L'évolution de la dystrophie thoracique asphyxiante est souvent très grave : 29 enfants qui en étaient atteints sont décédés, 18 étaient en vie lors de la publication de leur cas (on ignore le devenir de 3 enfants).

- Dans 4 cas (MARCHESE, MONNET, SACREZ I et HERDMAN I), l'enfant est mort avant l'âge de 3 jours. Dans le cas I de HERDMAN, l'enfant n'a pas pu établir une respiration efficace, et n'a eu que quelques efforts de "gasping".

- Dans 20 cas au total, le décès est survenu avant l'âge de 13 mois.

- 8 enfants sont morts pendant leur 2ème année, et un pendant sa 5ème année.

- La mort est dûe à une surinfection respiratoire : sur ce terrain particulier, d'enfants assurant insuffisamment leur ventilation en temps normal, la pneumopathie prend rapidement une allure évolutive grave; elle dépasse les possibilités thérapeutiques d'un service de pédiatrie générale, et emporte le malade par défaillance respiratoire et défaillance cardiaque secondaire.

b) L'évolution de la dystrophie thoracique asphyxiante est donc la plupart du temps très grave. Cependant, la multiplication des cas observés a fait apparaître à côté de la forme majeure classique primitivement décrite, des formes mineures, compatibles avec la vie.
Nous l'avons vu, 18 enfants étaient en vie lors de la publication de leur observation (la 3ème malade de HERDMAN avait 11 ans à ce moment).

- Les enfants atteints de la forme mineure de dystrophie thoracique ont parfois des signes fonctionnels respiratoires précoces (dans le cas II de SACREZ, le diagnostic a été porté à l'âge de 6 semaines,

chez une enfant qui se cyanosait lors des tétées); ces symptômes sont généralement moins inquiétants que ceux des formes majeures.

- Dans certains cas (cas II de HANISSIAN, cas III de HERDMAN), il n'y a pas de signes respiratoires fonctionnels lorsque le malade est vu pour la première fois. Le diagnostic est évoqué, lors d'un examen fait pour une raison quelconque, sur la constatation d'une morphologie thoracique anormale. Dans d'autres cas, c'est la recherche systématique de la dystrophie dans la fratrie d'un enfant atteint de dystrophie thoracique qui fait découvrir les formes silencieuses de la maladie.

- Le fait important est que la symptomatologie de l'affection se modifie lors de l'évolution de ces formes mineures.

S'ils existaient au début, les signes fonctionnels respiratoires, ont tendance à diminuer d'intensité au cours des années. (La 3ème malade de HANISSIAN garde à l'âge de 11 ans, une diminution de la tolérance à l'effort, et une discrète cyanose lors d'exercices violents); et les épisodes infectieux respiratoires intercurrents sont mieux supportés.

Les signes physiques et radiologiques ont également tendance à s'estomper sans toutefois disparaître totalement : il persiste une étroitesse du thorax, la ventilation est assurée surtout par le diaphragme. Les altérations de la jonction chondro-costale et des métaphyses se retrouvent tardivement. Certains enfants ont une taille inférieure à la moyenne.

Mais ces signes radiologiques sont moins caractéristiques qu'ils ne l'étaient dans le jeune âge, et le diagnostic peut être plus difficile à affirmer.

- La connaissance de ces formes mineures, à révélation tardive, à symptomatologie atténuée, compatible avec la vie, a conduit certains auteurs (HANISSIAN et Coll., BARNES et Coll.) à discuter l'appellation de "dystrophie thoracique asphyxiante du nouveau-né". Ils proposent de par parler plutôt à propos de cette maladie de "dystrophie thoracique".

6) Génétique de la dystrophie thoracique.

a) Le caractère familial de l'affection a été noté dès 1955 par JEUNE lors de la publication de son 2ème cas.

A ce moment déjà, JEUNE proposait d'appeler la nouvelle entité morbide : "dystrophie thoracique asphyxiante à caractère familial".

- Parmi tous les cas décrits, le caractère familial a été noté 21 fois. La maladie atteint parfois les 2 ou 3 frères et sœurs d'une fratrie, parfois, 2 enfants sont atteints et les autres membres de la fratrie sont indemnes.

- Dans plusieurs cas, le caractère familial, bien que non prouvé, est probable.

Ainsi de SARIO note que le premier enfant de la fratrie à laquelle appartient son malade a présenté à la naissance un syndrome asphyxique mortel.

Le 3ème malade de NEIMANN était le 7ème d'une fratrie dans laquelle les 4 aînés étaient bien portants et normaux, mais le 5ème et le 6ème enfant étaient décédés à l'âge de 3 et 2 semaines dans un tableau comportant gêne respiratoire et cyanose, qui avait été étiqueté sans preuve "cardiopathie congénitale".

b) Une consanguinité n'existe que dans le cas 2 de BARNES : les parents du malade sont en effet cousins germains.

c) Les parents des enfants atteints de dystrophie thoracique sont normaux dans tous les cas sauf un : la mère du cas I de BARNES, de l'âge de 3 mois à l'âge de 1 an, a eu des infections respiratoires multiples et était hypotrophique. Elle était suivie dans l'enfance par un chirurgien orthopédiste, car sa démarche était anormale.

Lors de l'hospitalisation de l'enfant, les auteurs examinent la mère et notent les faits suivants : son thorax est petit par rapport à sa taille; à l'examen radiographique les côtes sont horizontales. Les jonctions chondro-costales semblent normales.

Rate et foie bien que non hypertrophiés, sont facilement palpables au dessous du bord costal. Le bassin est étroit, les ailes iliaques sont carrées et très petites, les échancrures sciatiques étroites et profondes.

Le crâne, le rachis, les os longs sont normaux.

Les mensurations thoraciques fournissent des chiffres très inférieurs à ceux trouvés chez son unique soeur, dont la taille est cependant à peu près égale à la sienne. Les examens fonctionnels respiratoires montrent que le volume pulmonaire est diminué.

Ses parents sont normaux.

d) Les deux sexes sont touchés de façon sensiblement égale : les cas décrits concernent 23 garçons et 19 filles.

e) Un caryotype a été établi dans 4 cas (CHAPTAL I, BARDIER, PIRNAR I et III); il a montré que les chromosomes étaient normaux.

f) Bien qu'on ne puisse en apporter de preuve, il est admis maintenant que la transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique récessif.

Etant donné la gravité habituelle de la maladie, et le fait que l'existence de formes mineures n'est connue que depuis peu d'années, nous n'avons qu'un exemple (cas I de BARNES), nous permettant de connaître la descendance des malades; si le père de l'enfant est hétérozygote, les parents ont 50 % de chances d'avoir un enfant atteint de la maladie, 50 % de chances d'avoir un enfant hétérozygote, donc indemne cliniquement, mais pouvant transmettre l'affection. Cette proportion statistique ne peut toutefois pas être vérifiée, car il s'agit d'un enfant unique.

g) On ignore ce qui détermine la survenue d'une forme majeure ou d'une forme mineure.

Les deux formes peuvent exister chez 2 membres d'une même fratrie (cas I et II de NEIMANN).

Il s'agirait donc de différences dans le mode évolutif d'une même maladie, ou de différence de pénétrance d'un gène.

7) Traitement.

a) Le traitement se résume à celui des épisodes infectieux respiratoires qui, survenant sur un fond d'hypoxie chronique, risquent d'entraîner la mort.

Toute infection respiratoire, même apparemment bénigne, doit donc être combattue énergiquement, surtout pendant le jeune âge : on utilisera suivant les besoins antibiotiques, oxygénothérapie, analeptiques cardio-respiratoires. Surtout, il conviendra de se tenir prêt à mettre en oeuvre les moyens de réanimation respiratoire et de passer l'enfant dans un service spécialisé si l'amélioration n'est pas rapidement obtenue.

Nous avons vu que, si l'enfant survivait au-delà de la 2ème année, la gravité des infections respiratoires avait tendance à s'atténuer.

b) DURAND et Coll., considérant la gravité de la maladie, dûe uniquement au cadre osseux thoracique, étroit et immobile, alors que les poumons sont normalement expansibles, ont tenté chez leur malade âgé de 6 mois une intervention chirurgicale destinée à améliorer la capacité respiratoire : ils ont pratiqué une résection sous périostée, à la jonction chondro-costale, d'un segment de 7 à 10 mm des 4è, 5è et 6è côtes droites, des 4è, 5è, 6è et 7è côtes gauches.

Ils ont constaté, dans les suites opératoires, une amélioration à la fois clinique et radiologique.

Mais un épisode infectieux broncho-pulmonaire aigu est survenu 1 mois après l'intervention et a entraîné le décès de la malade.

B - Nos observations :

Nous avons passé en revue les différents signes cliniques, radiologiques, biologiques, évolutifs de la dystrophie thoracique.

Nous allons maintenant comparer nos deux cas à ceux décrits dans la littérature.

1) Il s'agit bien dans les deux cas d'une dystrophie thoracique authentique.

a) elle est précoce, puisque les signes en sont notés pour la première fois :

- à l'âge de 3 mois et 10 jours chez l'aîné, Franck.
- à l'âge de 4 mois chez le plus jeune.

Franck avait d'ailleurs dès le premier mois de sa vie une dyspnée à peu près permanente, qui avait été attribuée à un "asthme".

b) La dystrophie thoracique est, dans les 2 cas, visible à l'examen clinique: la simple inspection montre un thorax étroit, avec une striction sous-mammaire; la faible ampliation thoracique a entraîné dans les 2 cas d'assez fréquentes infections pulmonaires.

c) Tous les signes radiologiques thoraciques classiques sont retrouvés.

- le thorax est étroit, surtout dans le sens antéro-postérieur;
- les côtes sont horizontales, et présentent à la jonction chondro-costale des "nouures"ressemblant à celles du rachitisme, mais plus externes qu'elles, étant donné la brièveté des côtes.
- Les clavicules sont haut implantées et horizontales. Elles se projettent au niveau de $C_6 - C_7$.
- L'examen radiocinématographique montre que l'ampliation thoracique est très faible, et que la ventilation pulmonaire est assurée surtout par le diaphragme; même dans le cas de Franck, où les signes radiologiques ont régressé, l'immobilité thoracique persiste au radiocinéma fait à l'âge de 4 ans 1/2.

d) Aux signes radiologiques thoraciques s'associent des anomalies extra-thoraciques :

- ces anomalies touchent surtout le bassin : les ailes iliaques sont petites et carrées, le toit du cotyle aplati, les échancrures sciatiques étroites.
- Certaines métaphyses sont anormales : métaphyse fémorale supérieure surtout, métaphyse inférieure du radius à un moindre degré.
- Chez l'aîné, il est noté que les phalanges et les premiers métacarpiens ont un aspect court et trapu.

2) Bien que plus généralisée chez le plus jeune des deux frères, cette dystrophie reste d'intensité assez modérée.

3) Dans le cas du frère aîné, la dystrophie est partiellement régressive.

a) La comparaison des clichés radiologiques faites chez l'aîné à 3 ans d'intervalle, montre que l'amélioration est très importante.

- Certes la ventilation reste insuffisante, et son origine est toujours beaucoup plus diaphragmatique que costale.

- Le thorax est encore étroit, mais sa morphologie est moins anormale, les côtes sont plus obliques.

- La cavité glénoïde est, sur les derniers clichés, sensiblement normale.

b) Surtout, l'état clinique de l'enfant est assez satisfaisant : il a maintenant plus de 5 ans; il mène une vie normale, et supporte bien les infections respiratoires saisonnières.

Son cas, peut sans aucun doute être classé parmi les formes mineures de la maladie.

4) Signes associés :

Il n'y avait chez les deux enfants ni polydactylie ni troubles rénaux, mais l'aîné avait une hypotonie musculaire importante.

II - Anatomie pathologique de la dystrophie thoracique asphyxiante.

Un examen anatomo-pathologique étudiant les lésions osseuses de l'affection a été publié pour 6 cas : le cas III de NEIMANN, l'observation de CHAPTAL et celle de DURAND, les cas I et III de SACREZ, le cas I de BARNES.

A - Les descriptions varient selon les auteurs :

1) Dans l'observation III de NEIMANN, l'étude a porté sur la jonction chondro-costale et l'épiphyse humérale.

L'ossification enchondrale est anarchique : le cartilage hyalin est normal, le cartilage sérié peu épais et irrégulier, le cartilage hypertrophique est hyperplasié, mais sa dégénérescence se fait mal.

Les travées osseuses sont nombreuses, mais les ostéoblastes sont souvent mal identifiables alors qu'on observe de nets foyers d'ostéoclasie. Il existe entre ces travées de vastes lacunes médullaires, richement vascularisées par endroit. Elles se densifient ailleurs pour former un tissu collagène épais qui semble en voie d'ossification, les fibroblastes se transforment en ostéoblastes comme dans l'ossification périostique. On observe ainsi des images rappelant l'ostéite fibreuse, mais où le processus semble se dérouler surtout vers un effort d'ossification membraneuse. "L'hypertrophie nodulaire irrégulière de la jonction chondro-costale est conditionnée simultanément mais indépendamment par la prolifération importante du cartilage hypertrophique, et celle d'un tissu osseux et fibro-collagène anarchique".

Au total,"les images sont celles d'une ossification enchondrale non fonctionnelle, aboutissant à la formation de quelques îlots osseux, mais voués à la destruction par ostéoclasie, compensée par une ossification de type membraneux, périostique ou périchondrale."

2) Dans l'observation I de CHAPTAL, "les travées osseuses sont histologiquement normales, mais la ligne de jonction ostéo-cartilagineuse est irrégulière, de petites zones de cartilage avançant anormalement dans la partie osseuse. Ces travées cartilagineuses ne présentent pas l'ordination habituelle et les chondrocytes montrent une importante anisocaryose".

3) DURAND décrit des troubles de l'ossification enchondrale du même type que ceux observés par CHAPTAL (signalons qu'il existait de plus dans son observation des altérations dégénératives des cellules de la corne antérieure de la moëlle).

4) SACREZ différencie 2 types de lésions :

a) "d'une part, des lésions rappelant l'achondroplasie" (cas de CHAPTAL, de DURAND, cas I de SACREZ).

"Absence à peu près totale du cartilage de réserve avec remplacement éventuel du cartilage sérié et hypertrophié par du tissu fibreux dessinant la ligne périostique de SCHMIDT; existence de cartilage dégénéré et calcifié quiescent, de disposition anarchique presque sans pénétration de bourgeons conjonctivo-vasculaires, et auquel font suite des travées osseuses trapues et denses; l'ossification périostique est normale".

b) "d'autre part, des lésions rappelant l'ostéomalacie" (cas II de NEIMANN et de SACREZ).

"Hyperplasie considérable du cartilage hypertrophié, disposition anarchique avec absence de calcification du cartilage dégénéré, très largement pénétré par des bourgeons conjonctivo-vasculaires, et suivi de travées ostéoïdes gardant leur aspect matriciel conjonctif non ossifié;... l'ossification périostique... est également pathologique par manque de dépôt minéral sur les travées ostéoïdes".

5) Le cas I de BARUES semble identique à ceux de ce 2ème groupe.

B - Notre cas I :

Les lésions qu'à mises en évidence l'examen anatomo-pathologique de la jonction chondro-costale sont tout à fait comparable à celles qu'a décrites NEIMANN.

Le cartilage hyalin et le cartilage sérié sont sensiblement normaux; le cartilage hypertrophique est hyperplasié; il a une disposition anarchique; la calcification du cartilage dégénéré se fait mal, les travées sont pénétrées par un "bourgeonnement vasculaire" exhubérant.

L'aspect rappelle celui qu'on observe dans l'ostéomalacie.

III - Problème nosologique.

A - La dystrophie thoracique asphyxiante appartient au groupe des chondrodystrophies, "maladies constitutionnelles dans lesquelles il existe un trouble de la croissance du cartilage qui précède la plupart des pièces squelettiques, à l'exclusion de la voûte du crâne et des os de la face" (MAROTEAUX).

Il est difficile de lui attribuer une place nosologique précise. Cette difficulté est encore accrue par la variabilité des descriptions des lésions histologiques selon les auteurs.

B - MAROTEAUX divise les chondrodystrophies en 3 groupes :

1) Les chondrodystrophies dans lesquelles prédominent les troubles de la croissance en longueur de l'os.

2) Les dysplasies spondylo-épiphysaires.

3) Les chondrodystrophies avec croissance cartilagineuse anarchique, entraînant la formation d'exostoses ou de chondromes.

C - Certains auteurs ont rapproché la dystrophie thoracique asphyxiante des dysplasies spondylo-épiphysaires.

1) NEIMANN évoquait la ressemblance avec la dysplasie polyépiphysaire.

a) Certes, il existe quelques points communs : dans certaines formes de dysplasie polyépiphysaire, le début de la maladie est précoce, les os longs sont trapus, surtout s'il s'associe des lésions des métaphyses aux lésions épiphysaires.
Ces anomalies osseuses entraînent un léger raccourcissement des membres; les mains et les pieds en particulier peuvent être trapus, massifs.

Il n'existe d'anomalie du crâne ni dans la dysplasie polyépiphysaire ni dans la dystrophie thoracique asphyxiante.

b) En fait, les deux affections sont très différentes : dans la première, la petite taille est dûe surtout à un raccourcissement du tronc; le rachis est anormal (de façon inconstante cependant); il existe des limitations articulaires. Surtout, on n'observe jamais la morphologie du

thorax si caractéristique de la dystrophie thoracique.

2) JEUNE évoquait la maladie de HURLER, en raison de l'aspect radiologique semblable du bassin; la maladie de MORQUIO, dans laquelle le thorax est déformé, projeté en avant; mais il reconnaissait qu'aucun de ces rapprochements n'était satisfaisant.

3) Les dysostoses métaphysaires sont classées par MAROTEAUX dans le groupe des dysplasies spondylo-épiphysaires; elles ne s'accompagnent pas d'anomalie thoracique, sauf cependant dans une forme sur laquelle nous reviendrons : la forme récessive autosomique (cartilage hair - hypoplasia de Mac KUSICK).

D - La dystrophie thoracique asphyxiante pourrait être classée dans le premier groupe des chondrodystrophies, qui se caractérise par une prédominance des troubles de la croissance en longueur de l'os.

1) L'achondroplasie présente avec la dystrophie thoracique certains points communs :

- cliniquement, les achondroplases ont des membres courts, l'hypotonie est habituelle chez le nourrisson.

- mais le rapprochement a surtout été fait en raison de l'aspect radiologique semblable du bassin dans les 2 maladies : les ailes iliaques sont carrées, le toit du cotyle horizontal.

Il existe de plus dans l'achondroplasie des anomalies métaphysaires et un aspect trapu des os, visible dès la naissance.

Rappelons que certains aspects osseux anatomo-pathologiques de la dystrophie thoracique rappellent l'achondroplasie.

- Malgré ces points communs, les 2 maladies sont très différentes : dans l'achondroplasie existent un nanisme micromélique sévère, une déformation crânio-faciale caractéristique, et des anomalies vertébrales.

- de l'achondroplasie se rapproche le nanisme thanatophore, récemment décrit, qui se traduit par un thorax étroit et des membres courts, mais il existe également dans cette affection une dysmorphie faciale et un défaut de développement des corps vertébraux.

2) En fait, depuis les observations de MAROTEAUX et SAVART, on rapproche généralement la dystrophie thoracique du syndrome d'ELLIS et VAN CREVELD (ou dysplasie chondro-ectodermique).

a) ce syndrome est fait de 4 éléments :

- une chondrodystrophie qui touche surtout les os longs, dont l'aspect trapu est le plus marqué à l'avant-bras et à la jambe.

Il existe quelques anomalies du bassin : le toit du cotyle est horizontal avec une saillie médiane et des éperons latéraux.

Chez l'enfant plus grand, on note surtout une fusion des os du carpe et une asymétrie des plateaux tibiaux.

- Le 2ème élément est une polydactylie, plus fréquente aux mains qu'aux pieds.

- Il s'y associe une dysplasie ectodermique :

les ongles sont petits, concaves, irréguliers
les dents ont une morphologie et une date d'apparition anormale.

- Une malformation cardiaque vient compléter le syndrome; il s'agit le plus souvent d'une communication inter-auriculaire ou ventriculaire.

b) La dystrophie thoracique asphyxiante présente des points communs avec le syndrome d'ELLIS et VAN CREVELD :

- les altérations osseuses du bassin sont similaires, et l'aspect trapu des os des membres existe dans les 2 affections.

- Certaines anomalies faisant partie du syndrome d'ELLIS - VAN CREVELD ont été observées dans la dystrophie thoracique.

Rappelons que 6 malades avaient une polydactylie, que 3 autres avaient à la fois polydactylie et anomalies dentaires. Des anomalies des ongles s'associaient chez 2 enfants à la polydactylie.

Le cas II de MAROTEAUX avait à la fois des anomalies dentaires et un situs inversus, mais sans malformation cardiaque, encore qu'en l'absence d'angiocardiographie on ne puisse pas éliminer l'existence d'une transposition corrigée des vaisseaux de la base.

c) Enfin, argument important, certaines observations de syndrome d'ELLIS - VAN CREVELD comportent une atteinte thoracique analogue à celle qui existe dans la dystrophie thoracique asphyxiante (observation de CHAUSS, WEYERS, TURNER, RÖSSLER, PISCONTI, SMITH et HAND).

Ces derniers rapportent le cas de 2 enfants atteints du syndrome d'ELLIS-VAN CREVELD :

- Le premier avait, à la naissance, un thorax très étroit (le périmètre thoracique sur la ligne mamelonnaire était de 25 cm, alors que le périmètre crânien était de 34,5 cm). La forme du thorax était très anormale, très étroite en avant, se dilatant à sa partie inférieure; les radiographies montraient que les côtes avaient perdu leur courbe antérieure normale ; la jonction chondro-costale se situait sur la ligne axillaire antérieure.

La mort a été la conséquence de la malformation cardiaque associée, et de l'anomalie thoracique.

- Le deuxième cas, vu également immédiatement après la naissance, était comparable : en plus des signes habituels dans le syndrome d'ELLIS VAN CREVELD, l'enfant avait un thorax très anormal; il était en effet très étroit dans sa partie antérieure, d'où une saillie du sternum en avant (périmètre thoracique : 27 cm; périmètre crânien : 34 cm) et s'évasait en bas. La paroi thoracique était immobile, et la ventilation n'était assurée que grâce à la respiration abdominale.

Les radiographies montraient une irrégularité de la jonction chondro-costale, des côtes horizontales et très rectilignes dans leur portion antérieure.

La mort est survenue au 10ème jour, dûe à l'association de la malformation cardiaque et de la diminution du volume thoracique.

d) La parenté de la dystrophie thoracique asphyxiante et du syndrome d'ELLIS-VEN CREVELD est donc basée sur de nombreuses observations. Elle est maintenant communément admise.

Les deux affections se transmettent selon le mode autosomique récessif.

En 1964, MAROTEAUX et Coll. envisageaient deux mécanismes génétiques possibles, soit qu'il existe un seul gène se traduisant par une dystrophie thoracique, ou par un syndrome d'ELLIS et VAN CREVELD; soit qu'il existe deux gènes distincts, dont l'action est très voisine.

C'est cette 2ème possibilité qui semble actuellement la plus probable, d'autant qu'on n'a jamais observé d'alternance des deux affections dans une même famille.

IV - RAPPORTS ENTRE LA DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE ET LE SYNDROME DIGESTIF DE DIARRHEE CHRONIQUE.

A - Dans aucun des 50 cas de dystrophie thoracique qui sont rapportés dans la littérature, il n'existe de troubles digestifs, et a fortiori d'hypoplasie du pancréas exocrine.

Les 2 cas que nous rapportons ici sont donc le premier exemple d'association des 2 syndromes : hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine et dystrophie thoracique asphyxiante.

B - Nous avons vu que les troubles osseux décrits dans plusieurs observations d'hypoplasie du pancréas exocrine, sont différents de la dystrophie thoracique : ils sont mal classés, peu nets; ils touchent surtout les métaphyses.

1) Les anomalies osseuses décrites par BURKE et Coll., par GIEDION et Coll., se rapprochent de la dysostose métaphysaire type SCHMID, caractérisée par une altération de la structure des métaphyses, surtout proximales, et une coxa vara.

2) Celles qui existent dans l'observation de SAINT-MARTIN et Coll. sont difficiles à ranger dans un cadre nosologique précis; les auteurs proposent le terme de "dysplasie spondylo-épi-métaphysaire".

C - Plus lointaine encore est la ressemblance de nos 2 cas avec d'autres observations décrites dans la littérature, associant duvers troubles digestifs, osseux et hématologiques.

1) Mac KUSICK, ELDRIDGE et HOSTETTER, étudiant le groupe des Amish, groupe ethnique et religieux, qui vit aux Etats-Unis et au Canada, et pratique une endogamie stricte, notent l'association de troubles digestifs et osseux, et, fréquemment, d'un aspect clairsemé des cheveux.

a) Les troubles digestifs sont variés :

- dans 1 cas existait une maladie coeliaque.

- dans 5 cas les troubles d'absorbtion impossibles à attribuer à une affection déterminée, consistaient en diarrhée avec troubles de la croissance.

- il a enfin été noté 2 fois un mégacolon congénital.

b) Les troubles osseux qui accompagnent ces troubles digestifs sont :

- un nanisme différent de celui de l'achondroplasie (la tête de ces sujets est normale).

- des anomalies thoraciques, dûes à des déformations costales (avec existence d'un chapelet à la jonction chondro-costale), et sternales: il existe une projection antérieure de la partie supérieure du sternum, et une dépression inférieure.

- Chez d'autres membres de ce groupe ethnique, l'anomalie osseuse touche surtout les métaphyses voisines du genou et les os de la main.

- Nous avons vu que ces troubles osseux doivent être considérés comme une forme de dysostose métaphysaire (forme récessive autosomique).

2) BURGERT, DOWER et TAUXE décrivent le cas d'une enfant caucasienne de 4 ans 1/2, dont l'observation associe :

a) des troubles digestifs : à type de malabsorbtion avec stéatorrhée massive; la biopsie jéjunale montre des images de sprue non tropicale.

b) des anomalies osseuses évoquant une dyschondroplasie avec des chiffres très élevés de phosphatases alcalines.

c) des troubles hématologiques : la moëlle est anormale;
on n'y voit pas de réticulocytes ni d'activité érythropoïétique; l'épreuve au Fe^{*} 59 montre qu'il n'y a pratiquement pas d'absorbtion. La transferrine est diminuée.

d) il existe enfin, une histoire familiale de troubles des phanères avec calvitie précoce et cheveux fins.

3) Dans ces 2 publications coexistent donc des troubles digestifs et des troubles osseux, mais ces troubles digestifs sont différents de ceux qui caractérisent l'hypoplasie du pancréas exocrine et les troubles osseux

ne ressemblent pas à la dystrophie thoracique asphyxiante, mais bien plus à un syndrome de carence protidique, que cette carence ait pour origine un apport insuffisant ou une malabsorbtion.

D - Il nous paraît difficile de lier la dystrophie thoracique de nos malades aux dystrophies métaphysaires retrouvées dans quelques cas de lipomatose pancréatique.

Nous sommes plutôt enclins à penser que nos deux malades ont été atteints simultanément de deux maladies génétiques à trasmission autosomique récessive :

- l'hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine
- et la dystrophie thoracique asphyxiante.

V° - CONCLUSIONS

Nous avons étudié, chez deux frères non jumeaux, l'association de deux syndromes :

- l'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine;
- la dystrophie thoracique asphyxiante.

Chacun de ces deux syndromes est rare, et leur association chez un même malade n'a jusqu'à présent jamais été observée.

I - L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine.

61 cas de cette maladie ont été rapportés dans la littérature; nos 2 cas portent le nombre total à 63.

A - Le syndrome digestif est identique dans nos 2 cas et dans ceux de la littérature.

1 - Il se manifeste dès les premiers mois par de la diarrhée avec stéatorrhée faite surtout de graisses neutres.

L'anorexie et les vomissements sont fréquents.

L'hypotrophie staturo-pondérale est à peu près constante.

2 - Les examens complémentaires permettent d'affirmer le diagnostic.

a) Ils orientent vers l'origine pancréatique des troubles, et éliminent une malabsorbtion d'origine intestinale, car la stéatorrhée, la mauvaise digestion des protides et des lipides, coexistent avec des épreuves de traversée glucidique normales.

b) Fait capital, les tests de la sueur répétés sont normaux; ils éliminent la mucoviscidose, qui est le premier diagnostic évoqué devant une insuffisance du pancréas exocrine de l'enfant.

c) Les tubages duodénaux avec stimulation par la pancréozymine et la sécrétine objectivent le triple déficit enzymatique en lipase, amylase et trypsine. Ce déficit peut parfois être légèrement dissocié.

d) La biopsie pancréatique, lorsqu'elle est réalisable, apporte la signature histologique :

- lipomatose pancréatique généralisée;
- atrophie du système exocrine;
- intégrité du tissu endocrinien.

3 - Ces différents examens ont permis d'éliminer les autres causes de diarrhée avec stéatorrhée de l'enfant :

a) La mucoviscidose est de loin la plus fréquente; l'hypertonie de la sueur est un caractère pathognomonique.

b) Les stéatorrhées d'origine intestinale, la maladie coeliaque en particulier.

c) Les causes rares de stéatorrhée :

- atteintes fonctionnelles du pancréas (au cours du Kwashiorkor par exemple)
- atteintes organiques des pancréatites interstitielles primitives.
- stéatorrhée des obstructions canaliculaires
- absence congénitale de lipase pancréatique.

4 - L'étio-pathogénie de la lipomatose du pancréas a été longtemps discutée :

a) L'hypothèse d'une maladie acquise pendant la vie foetale ou après la naissance a été retenue par différents auteurs.

b) Mais l'origine génétique, malformative, de l'affection est maintenant admise.

Un argument majeur en sa faveur est le caractère familial de la maladie, qu'attestent de nombreuses observations.

La transmission se fait sur un mode autosomique récessif.

5 - Evolution et pronostic.

Des 63 enfants dont l'observation a été rapportée, 27 sont décédés; dans 18 cas, une complication infectieuse était la cause du décès.

La lutte contre ces complications infectieuses est maintenant possible, et les observations publiées ces dernières années mettent en évidence le caractère souvent relativement bénin de l'affection, l'évolution alors régressive des troubles digestifs, qui contraste avec l'absence de modification du déficit enzymatique.

6 - Le traitement classique fait appel aux extraits pancréatiques, qui pallient plus ou moins bien le déficit enzymatique.

On tente actuellement d'adjoindre au régime des graisses alimentaires constituées de triglycérides à chaîne moyenne de carbone, directement absorbées par l'intestin grêle.

B - Les troubles associés.

1 - Les plus fréquemment décrits sont les troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie).

L'association des 2 syndromes, digestif et sanguin, constitue le syndrome de SCHWACHMAN.

Il n'existait pas de troubles hématologiques dans nos deux observations.

2 - D'autres anomalies ont été retrouvées avec une fréquence variable :

a) Une sensibilité accrue aux infections, respiratoires surtout, est souvent notée; elle existait chez nos 2 malades.

Elle ne s'accompagne pas d'anomalies de l'immuno-électrophorèse.

b) Il existe dans certaines observations des complications cardiaques (fibrose myocardique telle qu'on l'observe parfois dans la mucoviscidose), des complications hépatiques, des troubles généralement mineurs du métabolisme glucidique, un retard mental, des troubles des phanères.

c) Le caryotype de nos 2 malades a été examiné. Il comportait un chromosome Y long, ce qui n'est pas un caractère pathologique.

3 - L'association de troubles osseux et d'une lipomatose pancréatique a été récemment décrite.

Ce fait a un intérêt considérable, puisque nos 2 malades avaient une dystrophie thoracique asphyxiante.

Cependant, les anomalies osseuses décrites par BURKE, GIEDION, SAINT-MARTIN, ne s'apparentent pas à une telle dystrophie.

Celles qu'ont observées BURKE et Coll., GIEDION et Coll., entrent dans le cadre des dysostoses métaphysaires; les troubles qui existent dans le cas de SAINT-MARTIN et Coll. sont qualifiés par ces auteurs de "dysplasie spondylo-épi-métaphysaire" et ne peuvent être classés dans aucun cadre précis.

II - La dystrophie thoracique asphyxiante

avait, chez nos 2 malades, son aspect habituel caractéristique.

A - Il s'agit d'une affection familiale.

1 - Les signes cliniques et radiologiques sont notés de façon très précoce :

a) Le thorax est étroit et ne respire pratiquement pas; les côtes sont courtes et horizontales; il existe des "nouures" à la jonction chondro-costale; les clavicules sont en situation haute; la ventilation pulmonaire est assurée surtout par le diaphragme.

b) Il existe également des anomalies en dehors du thorax :

- anomalies du bassin : les ailes iliaques sont petites et carrées, le toit du cotyle est horizontal.
- anomalies des métaphyses des os longs, surtout des métaphyses fémorales supérieures.

2 - Dans la forme majeure de la maladie, les enfants meurent généralement dans la première année de la vie par défaillance respiratoire et cardiaque.

Il existe des formes mineures de la dystrophie thoracique asphyxiante; les troubles osseux y sont à la fois moins intenses et moins diffus, et sont compatibles avec la vie : notre deuxième enfant a 4 ans et mène une vie sensiblement normale.

3 - Des malformations associées ont été décrites.

Ce sont une atteinte rénale, mais surtout une polydactylie, des anomalies des ongles et des cheveux, dont l'intérêt nosologique est grand.

Il n'y a pas de signes de rachitisme. Le bilan biologique est normal.

Il n'y a aucun cas de trouble digestif associé dans la littérature.

4 - Le traitement se résume à celui des complications broncho-pulmonaires responsables des cas mortels.

Une tentative de traitement chirurgical (résection chondro-costale) n'a donné qu'une amélioration transitoire.

La mise en oeuvre des méthodes modernes de réanimation respiratoire permettra peut-être, à l'avenir, de passer un cap difficile et de sauver ces malades.

B - La description anatomo-pathologique de l'affection diffère selon les auteurs.

1 - Certains (NEIMANN en particulier) notent la ressemblance des lésions avec celles de l'ostéomalacie.

2 - SACRIZ isole :

- une forme "ostéomalacique",
- une forme dans laquelle l'examen anatomo-pathologique fait évoquer l'achondroplasie.

3 - Notre cas se rapproche de la description de NEIMANN.

C - La place nosologique de la dystrophie thoracique a été discutée.

C'est une chondrodystrophie.

1 - Elle a été rapprochée de différentes maladies osseuses qui font partie de ce groupe, et en particulier de l'achondroplasie.

2 - Sa parenté avec le syndrome d'ELLIS - VAN CREVELD est maintenant admise.

a) La dystrophie thoracique comporte parfois une polydactylie, des anomalies des ongles et des dents.

Le syndrome d'ELLIS VAN CREVELD peut comprendre une atteinte osseuse thoracique évoquant la dystrophie thoracique asphyxiante.

L'aspect du bassin dans les 2 affections est similaire.

b) Les 2 maladies sont probablement dûes à 2 gènes distincts, mais dont l'action est voisine.

La transmission de la dystrophie thoracique asphyxiante se fait selon le mode autosomique récessif.

D - Les troubles osseux, même ceux localisés au thorax, qui existaient dans les cas de lipomatose pancréatique décrits par BURKE, GIEDION, SAINT-MARTIN, sont, nous l'avons vu, différents de la dystrophie thoracique asphyxiante.

D'autres observations associant des troubles digestifs et osseux (observations de Mac KUSICK, de BURGERT), sont encore plus éloignées des 2 syndromes qui font l'objet de cette thèse.

III - Le lien qui unit ces 2 syndromes :

- hypoplasie lipomateuse congénitale du pancréas exocrine
- dystrophie thoracique asphyxiante,

n'est pas évident.

A - Il est logique de penser que les troubles d'absorbtion dûs à l'anomalie pancréatique peuvent retentir sur la formation de l'os et du cartilage, et être cause de troubles de type ostéomalacique.

Mais la précocité, l'intensité et la diffusion des lésions osseuses, le caractère génétique de la dystrophie thoracique asphyxiante, le fait que des troubles digestifs n'ont été décrits dans aucun cas précédemment publié de cette maladie, infirment l'hypothèse d'une dépendance directe entre les deux syndromes.

B - La fréquence avec laquelle des troubles osseux associés à une lipomatose pancréatique ont été décrits ces dernières années est troublante. Toutefois ces syndromes sont bien différents de la dystrophie thoracique asphyxiante.

C - La lecture de la littérature ne nous a en tous cas pas permis de retrouver d'observation où s'associent les deux syndromes existant chez les deux frères dont nous rapportons l'observation.
Nous sommes sans doute en présence d'une association fortuite de deux syndromes héréditaires rares.

Vu, le Président de Thèse

J.LEFEBVRE

Vu, le Doyen de la Faculté

G.BROUET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J.ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

de

L'HYPOPLASIE LIPOMATEUSE CONGENITALE DU PANCREAS EXOCRINE.

1 - ALMEIDA A.L. and GROSSMAN

Experimental production of pancreatitis with ethionine.
Gastro-Enterology, 1952, 20, 554.

2 - ANFANGER H., BASS M.H., HEAVENRICH R., BOOKMAN J.J.

Achylie pancréatique et glycosurie dûes à une affection kystique du pancréas chez un enfant de 9 ans.
J. Ped., 1949, 35, 151.

3 - BAAR H.S. and WOLFF O.H.

Pancreatic necrosis in cortisone-treated children.
Lancet 1957, 1, 812.

4 - BAGGENSTOSS A.H.

The pancreas in uremia : a histopathological study.
Am. J. Path. 1948, 24, 1.003.

5 - BODIAN M., SHELDON W. and LIGHTWOOD R.

Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas.
Acta Paediatrica (Uppsala) 1964, 53, 282.

6 - BURKE V., COLEBATCH J.H., ANDERSON C.M. and SIMONS M.J.

Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood.
Arch. Dis. Child. 1967, 42, 147.

7 - COLEBATCH J.H., ANDERSON C.M., SIMONS M.J. and BURKE V.

Neutropenia and pancreatic disorder.
Lancet 1965, 2 , 496.

8 - DAVIES J.N.P.

The essential pathology of Kwashiorkor.
Lancet 1948, 1 , 317.

9 - FERNANDES J., VAN DE KAMER J.H. and WEIJERS H.A.

Differences in absorbtion of the various fatty acids studied in children with steatorrhea.
J. Clin. Investig. 1962, 41, 488.

10 - FREUDENBERG E.

Zum Frage der Hypoplasia des Pankreas.
Ann. Paediat. 1954, 183, 321.

11 - FREYCON F.

L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine chez l'enfant.
Pédiatrie, 1964, 19, 895.

12 - GIEDION A., PRADER A., HADORN B., SHMERLING D.H., AURICCHIO J.

Metaphysäre Dysostose und angeborene Pankreas insuffizienz
Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklear. medizin, 1968, 108, 51.

13 - GREENBERGER N.J., RODGERS J.B. and ISSELBACHER K.J.

Absorbtion of medium and long-chain triglycerides : factors influencing their hydrolysis and transport.
Journal of Clin. Investig. 1966, 45, 217.

14 - GUY-GRAND D. et GANTER P.

Hypoplasie du pancréas exocrine. A propos de l'étude histologique et histo-chimique d'un cas.
Ann. Anat. Path. 1966, 11, 5.

15 - HADORN B., ZOPPI G., SHMERLING D.H., PRADER A., MAC INTYRE I. and ANDERSON C.M.

Quantitative assessment of exocrine pancreatic function in infants and children.
The Journal of Pediatrics, 1968, 73, 39.

16 - HANTELMANN W.

Fettsuche und Atrophie der Bauchspeicheldrüse bei Jugendlichen
Virschows Arch. Path. Anat. 1931, 282, 630.

17 - HAVLIKOVA D., VYCHTIL O. and JELINEK J.

The syndrome of congenital pancreatic insufficiency, chronic respiratory disease and chronic liver damage.
Acta Paediatrica Scandinavica. 1967, 56, 676.

18 - HERMIER M., GILLY R., GILLY J., RAVEAU J. et BOVIER-LAPIERRE M.

La nécrose myocardique et la mort subite au cours de la mucoviscidose de l'enfant.
Pédiatrie, 1967, 22, 931.

19 - HIGASHI O., HAYASHI T., OHARA K., HONDA Y., KONNO T., SATO Y., YOSHIDA T., DOHI S., TAKEZAVA Y.

Pancreatic insuffisency with bone marrow dysfunction (Schwachmam-Diamond - Oski - Kaw's syndrome) Report of a case.
Tohoku J. Exp. Med. 1967, 92, 1

20 - HOLT P.R.

Dietetary treatment of protein loss in intestinal lymphangiectasia. The effect of eliminating long-chain triglycerides on albumin metabolism in this condition.
Pediatrics. 1964, 34, 629.

21 - HOLT P.R., HASHIM S.A. and VAN ITALLIE T.B.

Treatment of malabsorbtion syndrome and exsudative enteropathy with synthetic medium-chain triglycerides.
Am. J. Gastro-enterol. 1965, 43, 549.

22 - HOOFT C., KRIEKEMANS J., VAN NEVEL Cl. et TRAEN S.

Hypoplasie congénitale de la fonction exocrine du pancréas. Résultats obtenus par un régime de triglycérides à chaîne moyenne.
Arn. Pediat. 1968, 15, 216.

23 - HURWITT E.S. and ARNHEIM E.E.

Meconium ileus associated with stenosis of the pancreatic ducts
Am. J. Dis. Child. 1942, 64, 443.

24 - HYER A.

Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas with complete absence of exocrine tissue.
J. Path. Bact. 1949, 61, 93.

25 - ISSELBACHER K.J., SCHEIG R., PLOTRIN G.R. and CAULFIELD J.B.

Congénital beta-lipoprotein deficiency : a hereditary disorder involving a deficit in the absorbtion and transport of lipids .
Medecine, 1964, 43, 347.

26 - IVEMARK B.I., OLDFELT V., ZETTERSTRÖM R.

Familial dysplasia of kidney, liver and pancreas : a probably genetically determined syndrome.
Acta Paediatrica (Uppsala), 1959, 48, 1.

27 - JEUNE M., HERMIER M., GERMAIN D., COLLOMBEL C., MATHIEU M., DUC H. et PONSON B.

L'insuffisance pancréatique externe avec insuffisance médullaire hématopoïétique chez le nourrisson et l'enfant.
Pédiatrie, 1967, 22, 551.

28 - KAUNITZ H., and JOHNSON R.E.

Nutritional properties of medium-chain triglycérides.
J.A.O.C.S., 1968, 45, 19.

29 - KESSELER A.

A propos des formes à survie prolongée de la maladie fibro-kystique du pancréas.
Thèse Médecine, Paris, 1965.

30 - KORNBLITH B.A. and OTANI S.

Meconium ileus with congenital stenosis of the main pancreatic duct.
Am. J. Path. 1929, 5, 249.

31 - LAUNIALA K., FURUHJELM U., HJELT L. andVISAKORPI J.K.

A syndrome with pancreatic achylia and granulocytopenia.
Acta Paediatrica Scandinavica, 1967, Supplt 177, 28.

32 - LUMB G., BEAUTYMAN W.

Hypoplasia of the exocrine tissue of pancreas.
J. Path. Bact. 1952, 84, 679.

33 - MÖLLER E., OLIN P., ZETTERSTRÖM R.

Neutropenia and insufficiency of the exocrine pancreas.
Acta Paediatrica Scandinavica, 1967, Supplément 177, 29.

34 - MOUY A. et TORDJMANN M.

Fibrose myocardique au cours de la mucoviscidose.
Arch. Franç. Ped. 1968, 25, 687.

35 - MOZZICONACCI P., BOISSE J., GUY-GRAND D., GRISCELLI C.

Hypoplasie du pancréas exocrine et troubles hématologiques.
Journées Parisiennes de Pédiatrie 1966. Ed.Méd.Flammarion, Paris.

36 - NEZELOF C.

Etude anatomique des lésions élémentaires et des maladies du pancréas de l'enfant.
Thèse Paris 1951.

37 - NEZELOF C.

Les pancréatites interstitielles primitives chez l'enfant. Etude anatomo-clinique de 6 observations.
Arch. Franç. Ped. 1954, 11, 579.

38 - NEZELOF C., WATCHI M.

L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas exocrine chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. 1961, 18, 1135.

39 - OPIE E.L. (cité par NEZELOF et WATCHI)

Disease of the pancreas : its cause and nature.
1910. Ed.2 J.B.Lippincott éd. Philadelphia.

40 - PAPPENHEIMER A.M., KUNZ L.J., and RICHARDSON S.

Passage of Coxsackie virus (Connecticut 5. strain) in adult mice with production of pancreatic disorder.
J. Exper. Med. 1951, 94, 45.

41 - PIERSON M., GILGENKRANTZ S. et OLIVE D.

Anomalies de taille et de structure du chromosome Y.
Pédiatrie 1968, 23, 543.

42 - PLAYOUST M.R. and ISSELBACHER K.J.

Studies on the intestinal absorbtion and intramucosal lipolysis of a medium-chain triglyceride .
J. Clin. Invest. 1964, 43, 878.

43 - POLONOVSKI J. et COLIN C.

Explorations biologiques en pédiatrie.
1963, Exp.scient. franç. - Paris.

44 - PRETOLANI E.

Vues actuelles sur l'élastase pancréatique.
Minerva Méd. 1962, 594.

45 - RAUBER G., LARCAN A., PIERSON M., LASCOMBES G.

A propos des atteintes pancréatiques et myocardiques associées.
Arch. Ana. Path. 1961, 9, 305.

46 - REY J., FREZAL J., ROYER P. et LAMY M.

L'absence congénitale de lipase pancréatique.
Arch. Franç. Péd. 1966, 23, 5.

47 - RÖSSLE R

Beitrag zur Kenntnis der Gesunden und der kranken Bauchspeicheldrüse.
Beitr.Path. Anat. 1921, 69, 163.

48 - SACREZ R., KLEIN F., HOFFMANN B., LEVY J.M., GEISERT J. et KORN R.

Hypoplasie du pancréas exocrine. Fibrose myo-endocardique associée chez l'un des deux frères observés.
Ann. Pédiat. 1963, 16, 43.

49 - SAINT-MARTIN J., FOURNET J.P., CHARLAS J., SCHAISON G., NODOT A., MEYER B., VIALATTE J.

Insuffisance pancréatique externe avec granulopénie. Nouvelle observation avec anomalies osseuses.
Arch. Franç. Pédiat. 1968, 25, 600.

50 - SAINT-MARTIN J., FOURNET J.P., CHARLAS J., SCHAISON G., NODOT A., MEYER B. et VIALATTE J.

Insuffisance pancréatique externe avec granulopénie chronique. Nouvelle observation avec anomalies osseuses.
A paraître dans : Arch. Franç. Péd. 1969.

51 - SCHEIG R.

Absorbtion of dietary fat : use of medium-chain triglycérides in malabsorbtion.
The Amer. J. of Clin. Nutrit. 1968, 21, 300.

52 - SCHMID F.

Beitrag zur Dysostosis enchondralis metaphysaria.
Mschr. Kinderheilk. 1948, 97, 393.

53 - SCHWACHMAN H., DIAMOND L.K., OSKI F.A. and KHAW K.T.

Pancreatic insufficiency and bone-marrow dysfunction : A new clinical entity.
J.Pediat. 1963, 63, 835.

54 - SCHWACHMAN H., DIAMOND L.K., OSKI F.A. and KHAW K.T.

The syndrome of pancreatic insufficiency and bone-marrow dysfunction.
J. Pediat. 1964, 65, 645.

55 - SEIFERT G.

Lipomatose cystiche Pankreas fibrose und lipomatose Pankreas atrophie des Kindes alters.
Beitr.path. Anat. 1959, 121, 64.

56 - SHAHIDI, MONCKEBERG, SCHWACHMAN and DIAMOND

Anemia, hypoproteinemia and hypocupremia in pancreatic insuffiviency.
J. of Dis. of Child. 1959, 98, 116.

57 - SHELDON W.

Congenital pancreatic lipase deficiency.
Arch. Dis. Child. 1964, 39, 268.

58 - SIWE S.A.

Uber die exocrine Funktion des Pankreas und die Folgen ihres Wegfalles, ein Fall von fast totaler Agenesie des exocrinen Teiles des Pankreas.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1932, 173, 339.

59 - VEGHELYI P.V., KEMENY T.T. and SOS J.

Cystic changes in the pancreas (its experimental production)
Am. J. Dis. Child. 1950, 79, 65.

60 - VEGHELYI P.V., KEMENY T.T., BOZSONYI and SOS J.

Dietetary lesions of the pancreas.
Am. J. Dis. Child. 1950, 79, 658.

61 - WAGNER H.P., SMITH N.J.

A study of detoxication mechanisms in children with aplastic anemia.
Blood, 1962, 19, 676.

62 - WATCHI M.

L'atrophie exocrine avec lipomatose du pancréas chez l'enfant. (à propos des 2 premieres observations françaises chez l'enfant).
Thèse Paris 1961.

63 - WISSLER R.H., ZOLLINGER H.U.

Die familiäre congenital zystische Pankreas fibrose und Bronchektasien.
Helv. Paediat. Acta. 1945, Supplt.1 - 3.

64 - ZOPPI G., HITZIG W.H., SHMERLING D.H., PLUSS H., HADORN B. and PRADER A.

Protein content and pancreatic enzyme activities of duodenal juice in normal children and in children with exocrine pancreas insufficiency.
Helvetica Paediatrica Acta. 1968, 23, 577.

65 - ZUNIN C., ROMANO.

Considérations sur un cas d'hypoplasie congénitale du parenchyme exocrine du pancréas.
Ann. Pédiat. 1968, 5, 150.

BIBLIOGRAPHIE

DE LA DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE.

1 - BALOCCO A. et ZORATTO E.

Considerazioni cliniche sudi un caso di policondrodistrofia.
Minerva Pediatrica, 1960, 12, 1618.

2 - BALOCCO A.

Ulteriore contributo sulla policondrodistrofia.
Minerva Pediatrica, 1963, 15, 309.

3 - BARDIER A., REGNIER Cl., MARTINEZ S., CARTON A., RAZANAPARANY M.

Dystrophie thoracique asphyxiante du nouveau-né.
Résumé dans : Archives françaises de Pédiatrie 1965, 22, 1125.

4 - BARNES N.D., HULL D. and SYMONS J.S.

Thoracic dystrophy.
Arch. Dis. Childh. 1969, 44, 11.

5 - BONNETTE J., BRUSSIEUX J. et BAUMANN F.

Dystrophie thoracique asphyxiante familiale.
Ann. Pédiat. 1968, 15, 297.

6 - BURGERT E.O., DOWER J.C. and TAUXE W.N.

A new syndrome-aregenerative anemia, malabsorbtion (coeliac), dyschondroplasia and hyperphosphatemia.
J. Pediat. 1965, 67, 711.

7 - CHAPTAL J., JEAN R., PAGES A., DOSSA Mme, LAMARCHE Mme, DUMAS A.

Chondrodystrophie à prédominance thoracique.
Deux observations.
Montpellier Médical, 1964, 65, 287.

8 - CHAUSS S.M.

Chondroectodermal dysplasia (case report).
Radiology 1965, 65, 213.

9 - DE SARIO P.N. et MARCHESE G.S.

Su un caso de distrofia encondrale poliepifisaria in un neonato con alterazione mortale della dinamica respiratoria.
Minerva, Pédiatrica, 1956, 8, 1415.

10 - DURAND P., MASTRAGOSTINO S., RAZZI A., GIMELLI F.A.

La distrofia toracica asfissiante (malattia di JEUNE) : tentativo d'intervento chirurgico sulla gabbia toracica.
Minerva, Pediatrica, 1965, 17, 1437.

11 - FLEURY J., BILLIARD J. et BURTIN P.

Dystrophie thoracique asphyxiante.
Arch. franç. pédiat. 1964, 21, 465.

12 - FONTAN A. et BATTIN J.J.

La chondrodystrophie thoracique asphyxiante (une nouvelle observation).
Cahiers Coll. Médecine, 1964, 5, 681.

13 - HANISSIAN A.S., RIGGS W.W. and THOMAS D.A.

Infantile thoracic dystrophy-a variant of Ellis-Van Creveld syndrome.
The Journal of Pediatrics, 1967, 71, 855.

14 - HERDMAN R.C. and LANGER L.O.

The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease.
American Journal of Diseases of children, 1968, 116, 192.

15 - JEUNE M., CARRON R., BERAUD Cl., LOAEC Y.

Polychondrodystrophie avec blocage thoracique d'évolution fatale.
Pédiatrie 1954, 9, 390.

16 - JEUNE M., BERAUD Cl., CARRON R.

Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial.
Arch. Franç. Pédiat., 1955, 12, 886.

17 - KAUFMANN M.S.

The pelvis in the Ellis-Van Creveld syndrome.
Ann. Radiol. 1965, 8, 146.

18 - MAC KUSICK V.A., ELDRIDGE R., HOSTETLER J.A., RUANGWIT V. and EGELAND J.A.

Dwarfism in the Amish - Cartilage hair hypoplasia.
Bull. John Hopk. Hosp., 1965, 116, 285.

19 - MARCHESE G.S., BALOCCO A.

Osteocondropatia embrionatia politopa con insufficienza respiratoria "di JEUNE".
Minerva Pediat. 1964, 16, 965.

20 - MAROTEAUX P. et SAVART P.

La dystrophie thoracique asphyxiante. Etude radiologique et rapports avec le syndrome d'Ellis-Van Creveld.
Ann. Radiol. 1964, 7, 332.

21 - MAROTEAUX P. et LAMY M.

Le diagnostic des nanismes chondro-dystrophiques chez les nouveau-nés.
Arch. Franç. Pédiat. 1968, 25, 241.

22 - MAROTEAUX P.

Maladies osseuses constitutionnelles.
Encyclopédie Médico chirurgicale. Pédiatrie 1968, 4006A10 - 1

23 - MONNET F.

Le syndrome d'Ellis-Van Creveld.
Thèse Lyon, 1965, n° 103.

24 - NEIMANN N., ANTOINE M., MANCIAUX M. et al.

Dystrophie thoracique asphyxiante du nourrisson.
Journal de Radiologie. 1963, 44, 759.

25 - NEIMANN N., MANCIAUX M., RAYBER G., PERNOT C., BRETAGNE-DE-KERSUSON M.C.

Dystrophie thoracique asphyxiante du nourrisson.
Pédiatrie, 1963, 18, 387.

26 - PIRNAR T and NEUHAUSER B.D.

Asphyxiating thoracic dystrophy of the new born.
Amer. J. Roentgenol. 1966, 98, 358.

27 - PISCONTI G.

Le sindrome d'Ellis Van Creveld. Contributo clinico.
Min. Pediatrica. 1962, 14, 1800.

28 - POZZAN M.

Distrofia toracica asfissiante del lattante.
Acta. Paediat. Lat. (Reggio Emilia), 1964, 17, 1.

29 - RÖSSLER H.

Beitrag zum Ellis Van Creveld Syndrom.
Neue Oster. Zeit. Kinderheilk. 1958, 3, 301.

30 - SACREZ R., LEVY J.M., HALB A., KORN R., STOEHNER M., KLEIN F., BEAUVAIS P.

La dystrophie thoracique asphyxiante.
Pédiatrie, 1966, 6, 631.

31 - SAGUI G. et SAGUI L.

Distrofia toracica asfissiante del lattante.
Aggiorn. pediat. 1964, 15, 427.

32 - SMITH H.L., HAND A.M.

Chondroectodermal dysplasia (Ellis Van Creveld syndrome).
Report of two cases.
Pediatrics. 1958, 21, 298.

33 - TURNER E.K.

The Ellis Van Creveld syndrome. Report of a case.
Med. J. Austr. 1956, 43, 366.

34 - WAHLERS H.

Cité dans "Symposion über generalisierte Anomalien des Skelettes".
Deutsche Monattsch. Kinder heil kunde. 1966, 114, 157.

35 - WEYERS H.

Zum Kenntnis der Chondroektodermal dysplasie (Ellis Van Creveld).
Bericht über 2 Beobachtungen.
Z Kinderheil R 1956, 78, 111.

36 - WIEDEMANN H.R.

Cité dans "Dysostosen, generalisierte und lokalisierte Knochenentwicklungsstörungen".
Stuttgart. Gustav Fischer Verlag. 1966, p.9.